

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR KLEBEORCHIDOPEXIE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Ulrich Wenderoth
aus Wuppertal

Mainz

1980

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR KLEBEORCHIDOPEXIE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Ulrich Wenderoth
aus Wuppertal

Mainz

1980

Dekan:

Prof. Dr. H. Leithoff

1. Gutachter

Prof. Dr. K.F. Klippel

2. Gutachter

Prof. Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung:

18. Juni 1980



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. <u>Einleitung</u>	1
1. Indikation, optimaler Zeitpunkt und Methoden der Orchidopexie im Kindesalter	1
2. Die Gewebesklebstoffe vom Typ der Cyanoacry- late und ihre Anwendung in Forschung und Klinik	5
II. <u>Versuche zur Histotoxizität, Zytotoxizität und Mutagenität von Butyl-2-Cyanoacrylat</u>	9
1. Versuche zur Histotoxizität	9
a. Material und Methoden	9
b. Auswertung	9
α . lokale Entzündungsreaktion	9
β . Histomorphometrie	10
c. Ergebnisse	10
α . lokale Entzündungsreaktion	10
β . Histomorphometrie	11
2. Versuche zur Zytotoxizität	13
a. Material und Methoden	13
b. Auswertung	13
c. Ergebnisse	13
3. Versuche zur Mutagenität	13
a. Die Problematik der Mutagenitätsuntersuchungen	13
b. Material und Methoden	14
c. Ergebnisse	15
III. <u>Diskussion</u>	16
1. Der Mechanismus der Gewebsvereinigung mit Cyano- acrylatklebern	16
2. Biodegradierung und Verbleib der Cyanoacrylate im lebenden Organismus	18
3. Histotoxische Eigenschaften der Cyanoacrylate	20
4. Zytotoxizität und bakteriologische Eigenschaften der Cyanoacrylate	25
5. Kanzerogenität der Cyanoacrylate	26
IV. <u>Zusammenfassende Beurteilung</u>	29
V. <u>Abbildungen und Tabellen</u>	31
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	50

I. EINLEITUNG

1. Indikation, optimaler Zeitpunkt und Methoden der Orchidopexie im Kindesalter

Unter den angeborenen Entwicklungsstörungen nimmt der Malescensus testis eine Sonderstellung ein, weil es sich um die häufigste Störung einer endokrinen Drüse im Kindesalter handelt (188). Bei Normalgeburten wird eine Hodenfehlhage in 4 % (18), 2,7 % (72), 0,2 bis 1 % (118), 0,75 bis 4,2 % (156), 3 bis 10 % (186), 1 bis 10 % (187) bzw. 4 % (195) gefunden. Davon deszendiert ein Großteil im Verlauf des ersten Lebensjahres, so daß 0,8 % (18), 0,7 % (186), 0,7 bis 2 % (187) bzw. 0,66 % (195) aller einjährigen Knaben einen Kryptorchismus aufweisen. Nach dem dritten Lebensjahr tritt ein Spontandeszensus nur noch selten auf (186).

Der ein- oder beidseitige Hodenhochstand ist weniger ein kosmetisches Problem als vielmehr eine klinisch relevante Störung mit verschiedenen Komplikationen:

- 1.) Fertilitätsstörungen
- 2.) Tumorentwicklung
- 3.) Torsion
- 4.) Hohe Inzidenz inguinaler Hernien
- 5.) Hohes Verletzungsrisiko
- 6.) Psychosexuelle Alteration

Weißbach und Ibach (188) fanden 6 % aller germinalen Hodentumoren in nicht deszendierten Keimdrüsen, nach Fischer und Wulff (35) treten 10 % der Hodentumoren in retinierten Hoden auf, und Campbell (16) beschreibt eine maligne Entartung in 5 % der Abdominal- und 1,25 % der Inguinalhoden.

Die Tumorfrequenz im nicht deszendierten Hoden wird von Mostofi und Price (125) mindestens 14fach, Hösli 18fach (73), Winterstein 30fach (197), Whitaker 35fach (194), Gilbert und Hamilton 48fach (46) und Batata et al in einer Literaturübersicht 20 bis 48fach (5) höher angegeben als im normal deszendierten Hoden. Durch die Orchidopexie wird allerdings das Tumorrisiko nicht beseitigt, der Hoden aber der Palpation zugänglich (5, 18, 28, 73, 105, 187).

Hoden mit einem verspäteten Descensus bzw. solche in dystoper Lage zeichnen sich durch eine ungewöhnliche Beweglichkeit aus. Daher kommen Torsionen beim Maldescensus häufiger vor als beim normal deszendierten Hoden (72, 186, 188). 10 % aller Torsionen finden sich beim dystopen Hoden (86).

Ein offener Processus vaginalis mit oder ohne Hernie wird in 70 bis 90 % (6) gefunden. Nach Wehnert (186) und Köllermann, Sigel (86) ist der extrakanalikulär hochstehende Hoden einem erhöhten Verletzungsrisiko ausgesetzt. Schließlich wird auch die psychosexuelle Entwicklung eines Kindes durch die "genitale Mißbildung" leeres Skrotalfach unter Umständen negativ beeinflusst (72, 186, 188).

Entscheidend für die Indikation zur Therapie des Maldescensus testis ist jedoch die eingeschränkte oder fehlende Fertilität des nicht deszendierten Hodens. Mengel und Moritz (116) stellten anhand von 515 Biopsien kryptorcher Hoden, entnommen von Patienten im Alter zwischen drei Monaten und fünfzehn Jahren, fest, daß lediglich 10 % ein nicht geschädigtes Keimepithel besaßen. Von 30 Erwachsenen mit bestehender einseitiger Hodenretention waren 8 fertil, 12 subfertil und 10 infertil (26). Schirren und Steeno (162) berichten über eine Fertilitätsrate zwischen 20 und 50 %, Hansen

(58) bis 63 %. Bei beidseitig Kryptorchen fanden sich in allen Fällen Infertilität und pathologische Spermiogrammbeefunde (58, 135, 150). Es existieren mindestens drei Hypothesen über die Ursache der eingeschränkten Hodenfunktion beim Kryptorchismus:

- 1.) Der nicht deszendierte Hoden ist primär biologisch minderwertig (18, 84, 156), nach Weißbach und Ibach (188) wird hiermit nur in etwa 10 % der Fälle gerechnet.
- 2.) Der erhöhte intraabdominelle Druck schädigt den Hoden (186).
- 3.) Die um ca. 1,5 bis 3°C höhere Umgebungstemperatur des nicht deszendierten Hodens ist für die Schädigung des Keimepithels verantwortlich (18, 72, 186).

Eine Degeneration normal deszendierter Hoden nach operativer Rückverlagerung in das Abdomen konnte in Tierexperimenten mehrfach demonstriert werden (49, 84, 124, 142, 182, 190). Parvinen (142) fand dabei die gleichen histologisch-zytologischen Veränderungen wie bei experimenteller Überwärmung skrotaler Hoden.

Zahlreiche Autoren wiesen zudem degenerative Veränderungen auch im orthotopen Hoden nach (6, 14, 73, 74, 131, 150, 174). Hecker et al (60) fanden bei einseitiger Hodenretention in 12,5 % einen vollständigen Spermatogonienchwund und in 47 % eine deutlich verminderte Spermatogonienzahl der deszendierten Keimdrüse. Shirai et al (165) und Weißbach und Müller (190) bestätigten diese Befunde am experimentellen unilateralen Kryptorchismus beim Hund.

Während über die Behandlungsbedürftigkeit des Maldescensus testis schon seit Langem Ubereinstimmung besteht, sind noch nicht endgültig geklärt:

- 1.) Der optimale Zeitpunkt der Therapie
- 2.) - Nach Erfolglosigkeit eines Therapieversuchs mit HCG- die Methode der Plexie des nicht deszendierten Hodens im Skrotum

Aufgrund der Einteilung der normalen Hodenentwicklung in vier Stadien (17, 106, 158, 169, 170), nach der das Keimepithel bis zum 5. Lebensjahr ruht und erst vom 6. bis zum 10. Lebensjahr in eine Wachstumsphase eintritt, wurde der Behandlungstermin des Malescensus testis zunächst von der Präpubertät in das 6. Lebensjahr vorverlegt (186). Nach den biopsischen Untersuchungen von Städtler (174) und Städtler, Hartmann (175) und den elektronenmikroskopischen Ergebnissen von Hadziselimovic (50) ist jedoch die Stadieneinteilung der Hodenentwicklung nicht mehr aufrecht zu erhalten; sie verläuft kontinuierlich. Schädigungen des Keimepithels treten im dystopen Hoden bereits jenseits des 2. Lebensjahres auf (13, 60, 61, 73, 74, 115, 116), so daß die Therapie des Malescensus testis nach heutiger Auffassung mit Beendigung des 2. Lebensjahres abgeschlossen sein sollte.

Die Orchidoplexie im Kleinkindesalter erfordert ein besonders schonendes operatives Vorgehen sowohl bei der Funikolyse als auch bei der spannungsfreien Fixierung des Hodens im Skrotalfach (85, 156, 187, 188). Nach Bramble et al (12) lag die Fertilitätsrate der mittels Traktionsverfahren operierten Patienten bei 33 %, während die spannungsfrei pexierten Hoden in 75 % ein normales Spermogramm erbrachten. So sind die Methoden nach Bevan (11), (Fixierung des Hodens am Oberschenkel mittels Gummiband) und das von Torek (180) modifizierte Verfahren nach Katzenstein (82) (transskrotale Plexie des Hodens an die Aponeurose der Oberschenkelmuskulatur) heute weitgehend verlassen. Als Alternative zum sogenannten "Scrotal-

Pouch" Verfahren (30), bei dem der Hoden in einer Tasche der Skrotalhüllen fixiert wird, schlugen Kelami (83) und Weißbach (187) die Klebefixierung mit Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl[®]) vor. Dies gab Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen zur Histotoxizität, Zytotoxizität und Mutagenität von Butyl-2-Cyanoacrylat im Vergleich zur herkömmlichen Nahtfixierung.

2. Die Gewebsklebstoffe vom Typ der Cyanoacrylate und ihre Anwendung in Forschung und Klinik

Seit der Entdeckung der adhäsiven Eigenschaften des Methyl-2-Cyanoacrylats durch Coover et al (22) im Jahre 1959 sind eine Reihe von Acrylklebstoffen synthetisiert worden, die sich vor allem im Alkylrest unterscheiden (Abb. 1). Experimentelle und klinische Anwendung fanden die Klebstoffe an praktisch allen Organen und Organsystemen:

Bei Augenoperationen (91, 155, 172), zum Verschuß von Hornhautperforationen (39, 152, 153) und an der Retina (173, 185).

In der HNO-Heilkunde (138), bei der Tympanoplastik (25, 42, 177) und zum Verschuß von Liquorfisteln (133, 134, 145, 146, 147).

In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (27, 62, 126, 127, 154, 164, 181), zum Verschuß von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten (67, 104) und zum Defektersatz des Orbitabodens nach Trauma und Tumorresektion (103).

In der Thoraxchirurgie zur Bronchusstumpfversorgung und zum Verschuß von Lungenparenchymwunden (20, 44, 59, 63, 65, 69, 70, 76, 95, 109, 129, 130, 160, 196).

Beim Verschuß von Inzisionen an Herz und Gefäßen und bei Gefäßanastomosen (1, 2, 45, 47, 48, 59, 66, 109, 111, 113, 130, 149, 192, 200).

In der Abdominalchirurgie zum Verschuß von Magen- und Darmperforationen (112, 137), Darmfisteln (64), zur Gastropexie (99), zur Klebung von Darmanastomosen (20, 31, 45, 51, 56, 59, 65, 69, 78, 79, 100), Gallengangsanastomosen (59), bei Pankreaswunden (15, 54, 75, 139), zur Versorgung von Leberwunden (37, 65, 96, 97, 98, 110, 113, 128, 139, 199), bei der Noble'schen Operation (69).

In der Urologie bei der Nephropexie (83, 198), zur Abdeckung von Nephrotomien und Nierenpolresektionswunden (34, 38, 66, 114, 139, 166, 167, 179), bei Ureteranastomosen (59, 66, 90, 166, 167), zum Verschuß von Blasenwunden (19, 66, 143, 144, 166, 167), zur Überbrückenden Verklebung ohne Doppelstopfnähte bei der Hypospadie (183, 184, 193).

In der Neurochirurgie (29, 200), zur Deckung von Duradefekten durch Aufkleben lyophilisierter Dura (10, 87, 93, 101), zum "Coating" von Aneurysmen (57), zur Reanastomosierung verletzter peripherer Nerven (8, 33, 66, 92, 119, 120).

An Sehnen und Knochen (7, 45, 96, 97, 98, 130, 199).

Zum Verschluß von iatrogenen und traumatischen Hautwunden (9, 23, 24, 36, 45, 55, 65, 66, 69, 71, 80, 81, 96, 97, 98, 102, 122, 123, 130, 132, 151, 171, 199) und zum Aufbringen von Hauttransplantaten (40, 41, 66, 68, 107, 176).

Dabei kristallisierten sich folgende Anforderungen, die an einen Gewebsklebstoff gestellt werden müssen, heraus (7, 21, 37, 40, 43, 63, 130, 171):

- 1.) Hohe Klebekraft auch auf feuchten Oberflächen
- 2.) Geringe Toxizität des Monomers, Polymers und der Abbauprodukte.
- 3.) Geringe Wärmeentwicklung bei der Polymerisation
- 4.) Keine kanzerogene Wirkung
- 5.) Schnelle Polymerisation
- 6.) Einfache Handhabung
- 7.) Abbau innerhalb der Heilungszeit
- 8.) Sterilisierbarkeit
- 9.) Wirtschaftlichkeit

Die Forderungen 1 und 2, hohe Klebekraft und geringe Toxizität, erwiesen sich als kontrovers: Klebekraft und Toxizität sind beim Methyl-2-Cyanoacrylat am größten und nehmen mit der Länge des Alkylrestes ab (40, 43, 44, 54, 56, 65, 66, 90, 173).

Den geeigneten Kompromiß zwischen Gewebeirritation und Klebeeigenschaften stellt für den klinischen Gebrauch das Butyl-2-Cyanoacrylat dar (65). Es wird in monomerer Form steril verpackt geliefert (Histoacryl[®], Braun Messungen) und polymerisiert ohne weitere Katalysatoren in

Anwesenheit freier Elektronenpaare, z.B. Wasser oder Gewebsflüssigkeit, unter Wärmeentwicklung innerhalb von Sekunden (2, 23, 24, 29, 37, 68, 148, 171, 184). Histoacryl[®] hat infolge des Zusatzes von 1-Hydroxy-4 - (- p - toluindino) - Anthrachinon eine intensiv blaue Farbe, die seine Sichtbarkeit im Operationsgebiet verbessern und das Wiederauffinden im histologischen Präparat erleichtern soll (173, 184, 193).

II. VERSUCHE ZUR HISTOTOXIZITÄT, ZYTOTOXIZITÄT UND MUTAGENITÄT VON BUTYL-2-CYANOACRYLAT

1. Versuche zur Histotoxizität

a. Material und Methoden

Bei 37 Kaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 1,7 und 2,4 kg wurden in Barbituratnarkose (0,8 ml/kg Körpergewicht) unter sterilen Kautelen beide Hoden freigelegt. Ein Hoden wurde mit 5 - 0 atraumatischem Chromcatgut pexiert, der kontralaterale Hoden mit einem Tropfen des Butyl-2-Cyanoacrylatklebers. Die Tiere erhielten zur Infektionsprophylaxe 24 h vor der Operation und unmittelbar postoperativ je 10 mg Tobramycin (Gernebcin[®]) i.m.

Die Kaninchen wurden in Gruppen von je 5 - 8 Tieren nach 2 (Gruppe A, 5 Tiere), 4 (Gruppe B, 6 Tiere), 7 (Gruppe C, 6 Tiere), 14 (Gruppe D, 7 Tiere), 28 (Gruppe E, 5 Tiere) und 56 Tagen (Gruppe F, 8 Tiere), durch eine Überdosis Nembutal getötet, die Hoden entnommen und in Bouin'scher Lösung fixiert. Nach Paraplasteinbettung wurden 5 µ dicke Schnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

b. Auswertung

1. Lokale Entzündungsreaktion

Zur Auswertung wurde die lokale Entzündungsreaktion im Bereich der Naht und des Klebers histologisch semi-quantitativ beurteilt. Hierzu wurde das Auftreten von Fibrin, Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten, Riesenzellen und Narbengewebe nach folgendem Schema bewertet:

- | | |
|-----|------------------------|
| Ø | = nicht vorhanden |
| (+) | = vereinzelt vorhanden |
| + | = wenig vorhanden |
| ++ | = viel vorhanden |
| +++ | = massenhaft vorhanden |

β. Histomorphometrie

Weiterhin wurden im Bereich der Naht bzw. des Klebers und im Bereich der noxenfernsten Stelle histomorphometrisch mit Hilfe des manuell optischen Bildanalysensystems (M.O.B. der Firma Kontron, Eching) die Tubulusquerschnittsflächen von je 20 kreisrunden Tubuli ausgemessen und ihre Spermatogonienzahl ermittelt. Zur statistischen Auswertung wurden für die noxennahen und noxenfernen Tubuli die Mittelwerte der Meßwerte und die Standardabweichungen für geklebte und genähte Hoden individuell und nach Gruppen berechnet. Anschließend erfolgte eine Varianzanalyse über drei Klassen und ein post-hoc-Vergleich der Mittelwerte nach dem Scheffé-Test (161, 168).

c. Ergebnisse

α. Lokale Entzündungsreaktion

Das Auftreten von Entzündungszellen und Narbengewebe in den Gruppen A bis F zeigt die Tab. 1. In jeder Gruppe ist die mehrheitliche Bewertungsqualität bzw. bei Fehlen einer Mehrheit die Spannweite der Bewertungsqualitäten dargestellt.

Im Bereich der Naht fand sich nach zwei und vier Tagen eine akute, unspezifische Entzündungsreaktion mit Fibrinexsudat und granulozytär-makrozytärer Infiltration um den Faden herum (Abb. 2), nach ein und zwei Wochen beginnende Organisation des entzündlichen Exsudats, Auflockerung des Fadens und Auftreten mehrkerniger Riesenzellen (Abb. 3). Nach ein bis zwei Monaten war die Naht bereits in vielen Fällen nicht mehr nachweisbar und durch Narbengewebe, das noch Granulozyten, Lymphozyten und vereinzelt Riesenzellen enthielt, ersetzt (Abb. 4).

An den geklebten Hoden waren durch die bei den Versuchen verwendeten relativ großen Klebstoffmengen auch nach zwei Monaten in allen Fällen Acrylatreste makroskopisch nachweisbar. Da der Kleber bei der histologischen Aufarbeitung zum größten Teil aus dem Gewebe ausgelöst wurde, sah man in den histologischen Präparaten Lakunen, die vereinzelt Klebstoffreste enthielten. Nach zwei und vier Tagen erkannte man ebenfalls eine akute Entzündung mit Fibrin-exsudaten und granulozytär - makrozytärer Infiltration, die im wesentlichen von der Tunica vaginalis ausging, während die Tunica albuginea schwächer reagierte (Abb. 5). Nach einer Woche kam es zum Rückgang der akuten Entzündung. Der Kleber war von zahlreichen Riesenzellen umgeben und im Laufe der Zeit von einem narbigen Bindegewebe im Sinne eines Fremdkörpergranuloms umschlossen. (Abb. 6).

Sowohl an der Durchtrittsstelle der Naht durch das Hodenparenchym als auch in der Nachbarschaft der durch den Klebstoff verursachten Fremdkörperreaktionen zeigten sich herd- bzw. bandförmige Areale mit atrophischen Tubuli, die bei der quantitativen Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

β. Histomorphometrie

Die durchschnittlichen Tubulusquerschnittsflächen und Spermatogonienzahlen der geklebten und genähten Hoden noxennah und noxenfern sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Zwischen den individuellen schädigungsnahen und schädigungsfernen Messungen ergaben sich weder bezüglich der Tubulusquerschnitte noch der Spermatogonienzahlen signifikante Unterschiede zwischen der Klebeorchidopexie und der Fixierung des Hodens mittels der Naht.

In der ursprünglichen Versuchsplanung sollten die Querschnittsflächen und Spermatogonienzahlen der noxenfernen Tubuli als Kontrollen dienen. Da sich jedoch keine Unterschiede zu den noxennahen Tubuli fanden, wurden die schädigungsnahen und schädigungsfernen Werte zusammengefaßt (Tab. 4 und 5). Hier ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen geklebten und genähten Hoden für die:

a.) Querschnittsflächen

Bei Gruppe A, B, D, E (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %).

Bei Gruppe C (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %).

b.) Spermatogonienzahlen

bei Gruppe A, B, C, D, E (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %)

bei Gruppe F (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %).

Im post-hoc-Vergleich nach dem Scheffé-Test fanden sich die in Tab. 6 dargestellten Signifikanzen:

- 1.) In den Gruppen A, B und C waren Querschnittsflächen und Spermatogonienzahlen der genähten Hoden signifikant kleiner als die der geklebten.
- 2.) In der Gruppe D fand sich kein sicherer Anhalt für eine unterschiedliche Wirkung von Kleber und Naht.
- 3.) In Gruppe E war der durch den Klebstoff hervorgerufene Schaden signifikant größer als der beim genähten Hoden, und nach acht Wochen unterschieden sich die geklebten und genähten Hoden histologisch nicht mehr.

2. Versuche zur Zytotoxizität

a. Material und Methoden

Zur Prüfung der Zytotoxizität von Butyl-2-Cyanoacrylat wurde der Klebstoff auf Kulturen von Mastrozytomzellen P 815, Sarkom-Zellen EL 4 und ASW-Mauslymphozyten, alle auf Dulbecco's modified Eagle Medium, aufgegeben. Auf je 5 Kulturen jeder Zellart wurde 1 Tropfen, auf 3 weitere 2 usw. bis 5 Tropfen aufgetropft. Die durchschnittliche Tropfengröße wurde mit Hilfe einer Analysenwaage ermittelt und betrug 15,4 mg. Jeweils 5 Kulturen jeder Zellart blieben als Kontrollen unbehandelt. Nach 24-stündiger Inkubation bei 37°C und 10%iger CO₂-Spannung wurden die abgestorbenen Zellen mit Eosin gegengefärbt und die Überlebenden Zellen ausgezählt.

b. Auswertung

Für jede der verwendeten Zellarten wurden die Mittelwerte der Kontrollen und der Kulturen nach Auftropfen des Histoacryls berechnet und anschließend eine Varianzanalyse durchgeführt.

c. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tab. 7 und in den Abb. 7, 8 und 9 dargestellt. Nach Eingeben des Klebers in die Kultur starben die Zellen dosisabhängig ab, wobei sich die Sarkomzellen EL 4 als besonders empfindlich erwiesen. Die Ergebnisse sind hochsignifikant.

3. Versuche zur Mutagenität

a. Die Problematik der Mutagenitätsuntersuchungen

Ausgehend von der Überlegung, daß bei der Klebe-

orchidopexie der Gewebekleber in unmittelbarer Nähe zum Keimepithel als der Stätte der Reproduktion der männlichen Keimzellen appliziert wird, daß weiterhin von den vielfältigen Krebserkrankungen wahrscheinlich ein Teil auf mutative Veränderungen von Körperzellen zurückgeht (4), wurden Versuche zur Mutagenität von Butyl-2-Cyanoacrylat durchgeführt. Ein besonders zuverlässiger mikroskopischer Nachweis von Chromosomenaberrationen ist an mitotischen Metaphasenchromosomen durchzuführen (157), so daß sich die Analyse der Metaphasen der Spermatogonien anbot. Als Versuchstier eignet sich vor allem der chinesische Hamster (*Cricetulus griseus* L), da er für die Analyse günstige Voraussetzungen wie z.B. kleine Chromosomenzahl und unterschiedliche Gestalt der einzelnen Chromosomen (in der Diplophase 22 gut unterscheidbare Chromosomen) aufweist (159).

b. Material und Methoden

Männliche chinesische Hamster, erhalten vom Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf, wurden für die Versuche verwendet. Die Tiere wogen durchschnittlich 28 g und waren drei bis vier Monate alt. In Nembutalnarkose mit 1 ml Nembutal / kg Körpergewicht i.p. wurden beide Hoden freigelegt und je ein Tropfen Histoacryl[®] appliziert. 48 h später wurden die Hamster mit einer Überdosis Nembutal getötet, nachdem 5 1/2 h zuvor 8 mg / kg Körpergewicht Colchicin intraperitoneal injiziert worden waren, um die Mitosen zu arretieren.

Entsprechende Versuche wurden mit männlichen Wistar-Ratten und Mäusen angesetzt.

Die Chromosomenpräparation erfolgte nach den Methoden von Hoo, Bowles (77), Evans et al (32) und Meredith

(117). Bei allen drei Verfahren werden im Prinzip frisch gewonnene Hodentubuli mit hypotonen Lösungen behandelt und anschließend mit alkoholischen Lösungen fixiert. Die hierdurch aus dem intratubulären Zellverband herausgelöste Zellsuspension wird auf einen Objektträger aufgetropft, an der Luft getrocknet und gefärbt.

c. Ergebnisse

Abb. 10 zeigt eine Rattendiakinese, Vergrößerung tausendfach mit Ölimmersion. Aus methodischen Gründen, die vor allem im schwer zu bestimmenden und nicht einheitlichen Alter der Versuchstiere lagen, konnte jedoch in keinem Fall die für eine statistische Auswertung notwendige Anzahl von Teilungsfiguren - 100 pro Versuchstier - erreicht werden, so daß eine Aussage über die Mutagenität des Butyl-2-Cyanoacrylats mit diesen Experimenten nicht möglich war. Die Versuche wurden daraufhin eingestellt.

III. DISKUSSION

1. Der Mechanismus der Gewebsvereinigung mit Cyanoacrylatklebern

Die Polymerisation des Butyl-2-Cyanoacrylats läuft entsprechend der Formel in Abb. 11 unter Abgabe von Wärme ab. Spezielle Katalysatoren sind nicht erforderlich, die Reaktion wird durch freie Elektronenpaare, wie sie in der Gewebsflüssigkeit, aber auch schon in feuchter Luft vorhanden sind, induziert (63, 66). Der Mechanismus der Verklebung von Geweben mit dem Klebstoff beruht auf chemischen und mechanischen Faktoren (176, 179): Spezifische und mechanische Adhäsion nach Dutton und Yates (29). Nach Sokolowski (171) und Renggli (154) gehen die Aminogruppen der Proteinmoleküle eine direkte Verbindung mit dem Klebstoffpolymer ein. Außerdem sollen Van der Waal'sche Kräfte bei der Verklebung eine Rolle spielen (65, 154). Die mechanische Komponente besteht in einer Verzahnung der geklebten Gewebsflächen durch Eindringen des Klebstoffs in kleine Gewebsspalten (29, 65, 66).

Tränkmann und Roll (181) konnten zeigen, daß die Festigkeit der Klebung innerhalb der ersten Stunde nach Klebstoffapplikation zunimmt, dann im weiteren Verlauf jedoch zunächst rückläufig ist. Ursache hierfür ist nach Dutton (29) und Häring et al (54) die Tatsache, daß der Kleber schnell von Fibrin umgeben wird und damit die Klebekraft in den ersten Tagen nach Klebung nicht größer als durch einen Fibrinfilz ist ("Fibrinnah"). Die um das Klebstoffdepot einwandernden Makrophagen und Riesenzellen haben zudem ausgeprägte proteolytische Aktivität und schwächen die Klebung zusätzlich. Nur die erst später erfolgende zelluläre Durchwanderung des Klebstoffs ermöglicht eine endgültige narbige Verwachsung der zu vereinigenden Gewebsschichten. Aus diesem Grunde

fordern Contzen (21) und Giebel (45), daß der Kleber nur in geringster Menge und in dünner Schicht auf eine Seite appliziert wird, um die Permigration der Entzündungszellen durch das Klebstoffdepot zu erleichtern. Außerdem wird eine dicke Klebstoffschicht unelastisch und empfindlicher gegenüber Zug - und Scherspannungen (179), Ota et al (139) empfehlen sogar, Cyanoacrylate an Organen, die dynamischen Belastungen ausgesetzt sind, überhaupt nicht einzusetzen. Berger und Millesi (9) beobachteten an spannungsfrei geklebten Hautwunden 10 %, an unter Spannung durch Klebung vereinigten Wunden 25 % mehr Wunddehiszenzen als an entsprechend genähten Wunden.

Während sich in den vorliegenden Experimenten bei allen bis auf zwei Fällen eine narbige Verwachsung der genähten Hoden zwischen Tunica albuginea und Tunica vaginalis fand, waren über 50 % der geklebten Hoden dehiszent, wobei der Klebstoff meist an der Tunica vaginalis haftete und die Klebung auf der Tunica albuginea nicht gehalten hatte. Als Ursache hierfür kommen in Frage:

- a.) Die Tunica albuginea bietet mit ihrer glatten, spiegelnden Oberfläche schlechte Voraussetzungen für eine mechanische Verzahnung mit dem Klebstoff.
- b.) Da es primär darum ging, die Histotoxizität des Butyl-2-Cyanoacrylats zu prüfen, wurden bewußt relativ große Klebstoffmengen benutzt, die eine zelluläre Durchwanderung des Klebers naturgemäß erschwerten.
- c.) Eine gewisse dynamische Dauerbelastung der Klebung läßt sich trotz spannungsfreier Pexie nicht ausschließen. Hierfür spricht auch, daß die Dehiszenzen vor allem in den Gruppen auftraten, bei denen die Klebung bereits länger als zwei Wochen bestanden hatte.

2. Biodegradierung und Verbleib der Cyanoacrylate im lebenden Organismus

Der Abbau der Klebstoffe im Gewebe ist ebenfalls von der Länge des Alkylrestes abhängig, und zwar werden die hohen Homologe langsamer abgebaut als die niedrigen (90, 109). Voraussetzung für einen schnellen Abbau ist wieder eine dünne Polymer-schicht (20, 45, 55); ein größeres Klebstoffvolumen stellt für einspritzendes Granulationsgewebe ein unüberwindliches Hindernis dar (193). Der Kunststoffilm wird von Körperzellen durchwachsen, und kleine Partikel des Polymers werden nachweislich durch Makrophagen und Riesenzellen phagozytiert (99, 172, 193). Intrazellulär erfolgt die Aufspaltung:

- a.) Enzymatisch durch Esterasen in Poly-2-Cyanoacrylsäure und Butanol (40, 55, 63, 66).
- b.) Hydrolytisch in Formaldehyd und Cyanoacetat; Formaldehyd wird weiter zu CO_2 oxidiert, welches mit Ammoniak Harnstoff bildet (66, 99, 154).
- c.) Eine untergeordnete Rolle spielt der Abbauweg über die Abspaltung der Cyano-Gruppe und Bildung von Thiocyanaten (154).

Wessel und Vahlensieck (193) bezweifeln allerdings den enzymatischen Abbau der Cyanoacrylatkleber; "Es ist schwer vorstellbar, daß Acrylate nach ihrer Polymerisation von im Gewebe zur Verfügung stehenden Enzymen aufgelöst werden können!"

Während Gibel et al (44) auch in Stufenschnitten keinen Abtransport des phagozytierten Klebstoffs über Lymphknoten und Lymphbahnen nachweisen konnten, fand Wessel (193) in den Randsinus regionärer Lymph-

knoten durch Makrophagen aufgenommene Klebstoffteilchen.

Pani et al (141), implantierten mit C_{14} radioaktiv markiertes Butyl-2-Cyanoacrylat in das Subkutangewebe der Ratte und konnten im Verlauf von 150 Tagen in keinem inneren Organ einen Aktivitätsanstieg nachweisen, während im gleichen Zeitraum ca. 1,4 % der implantierten Radioaktivität im Urin und 0,8 % im Stuhl ausgeschieden wurden. Dagegen wird Methyl-2-Cyanoacrylat wesentlich schneller abgebaut. Die biologische Halbwertszeit im Gewebe beträgt nur 10 Tage (179), nach 2 Wochen sind bereits 85 % der applizierten Menge im Urin und 8 % im Stuhl ausgeschieden (171).

Der Klebstoff wird im Gewebe normalerweise innerhalb von 4 - 6 Wochen weitgehend resorbiert. (21, 29, 40, 44, 109, 111). Durch die bei den hier beschriebenen Versuchen verwendeten relativ großen Klebstoffmengen waren auch nach 8 Wochen in allen Fällen Acrylatreste makroskopisch nachweisbar. Andere Untersuchter fanden trotz Applikation geringerer Mengennach 12 (31, 34, 47, 55, 56), 17 (51, 52), 20 (1, 7), 25 (79, 139) und 30 Wochen (137), und nach 14 Monaten (92, 108) noch Klebstoffreste im Gewebe. Häring und Büchner (53), konnten in einer Resorptionsstudie von Butyl-2-Cyanoacrylat am Nebenhoden der Ratte bei Anwendung von nur einem Tropfen Klebstoff ebenfalls noch nach 14 Monaten makroskopisch Acrylatreste nachweisen und schlossen daraus, daß eine vollständige Resorption überhaupt nicht stattfindet. Die kürzeste Verweildauer von Acrylaten im Gewebe wurde von Cameron (15) mit 30 und Richter, David (155) mit 21 Tagen beobachtet.

3. Histotoxische Eigenschaften der Cyanoacrylate

Wie schon eingangs erwähnt wurde, ist die Histotoxizität des Methyl-2-Cyanoacrylats am größten und nimmt mit der Länge des Alkylrestes ab. Das Ausmaß der Gewebeschädigung hängt nicht nur von dem verwendeten Klebstoff, sondern auch von der Art des Gewebes ab. Differenzierte reaktionsstarke Gewebe wie z.B. Peritoneum, Pleura, Nervengewebe oder Arterien reagieren mit einer besonders ausgeprägten Entzündung (21).

Methyl-2-Cyanoacrylat unterscheidet sich jedoch nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ von allen anderen Homologen insofern, als es an sensiblen Geweben zum Teil ausgedehnte Nekrosen erzeugt (43, 51): Dutton, Yates (29), Lehman et al (93), Loew et al (101), Nemes (132) und Yashon et al (200) beobachteten Koagulationsnekrosen verschiedener Tiefe nach Applikation von Methyl-2-Cyanoacrylat auf zentrales und peripheres Nervengewebe, teilweise mit entsprechender neurologischen Ausfällen. An Arterien entstanden ausgedehnte Medianekrosen, die zur Bildung fusiformer Aneurysmen führten. (29, 192, 200). Auch parenchymatöse Organe wie Pankreas, Leber und Niere reagierten mit breitflächigen Gewebsuntergängen unter Bildung steriler Abszesse (15, 96, 97, 98, 179, 199). Myers und Cherry (128) versuchten, mittels Methyl-2-Cyanoacrylat eine die gesamte Leberkapsel umfassende Narbe zu erzeugen und damit die Exsudation eines Aszites bei Leberzirrhose zu verhindern. Auch histochemisch konnte der toxische Effekt des Klebers durch einen signifikanten Verlust der Esterase-Aktivität in der Rattenhaut nachgewiesen werden (151). Aufgrund dieser Befunde wurde Methyl-2-Cyanoacrylat als ungeeignet für den

klinischen Gebrauch eingestuft (97, 151) und die Entwicklung von weniger toxischen Derivaten gefördert.

Die höheren Alkylhomologe, unter denen das Butyl-2-Cyanoacrylat die weiteste Verbreitung gefunden hat, wurden, was ihre Histotoxizität anbelangt, im wesentlichen gleich beurteilt (53, 66, 92, 137, 166, 199). Nekrosen wurden nur in Ausnahmefällen und in wesentlich geringerer Ausprägung als durch Methyl-2-Cyanoacrylat beobachtet (1, 132, 139, 193).

Die bei der Klebeorchidopexie aufgetretene Entzündungsreaktion und anschließende Entwicklung von Fremdkörpergranulomen ist typisch für Butyl-2-Cyanoacrylat und deckt sich auch im zeitlichen Verlauf mit den Ergebnissen anderer Experimentatoren (1, 9, 10, 19, 31, 33, 34, 37, 38, 39, 43, 51, 52, 53, 55, 56, 66, 69, 70, 79, 92, 99, 107, 137, 153, 154, 155, 166, 172, 173, 193, 199). Sie verläuft im Prinzip in drei Phasen: Auf eine starke exsudative Gewebsreaktion mit reichlich serösem Exsudat und dichten Leukozyteninfiltraten folgt eine proliferative Phase mit der Immigration von makrozytären Elementen und Fibroblasten und der Entstehung mehrkerniger Fremdkörperriesenzellen. Das Endstadium stellt ein kernarmes Narbengewebe dar, in dem von Riesenzellen und einzelnen Makrophagen umschlossene Klebstoffdepots liegen.

Auch Chromcatgut führt typischerweise zu einer reaktiven Entzündung mit zelliger Infiltration und einer Fremdkörperreaktion (89, 136). Der Faden wird jedoch wie auch in den hier beschriebenen Versuchen in der Regel vollständig resorbiert; Fremdkörper- bzw. Fadengranulome treten nur ausnahmsweise auf.

Die in unmittelbarer Nähe der applizierten Noxen aufgetretenen Tubulusalterationen mit Schädigung der Spermatogenese wurden von Weißbach et al ebenfalls nach intravaginaler,

von Kelâmi jedoch auch nach extravaginaler Klebstoffapplikation beobachtet und von Weißbach als Folge einer gestörten Durchblutung, nicht aber einer direkten toxischen Schädigung durch den Kleber gedeutet. Kelâmi et al rieten wegen dieser Befunde von einer Orchidopexie mit Cyanoacrylaten ab (191).

Da sich in der histomorphometrischen Auswertung zwischen noxennahen und noxenfernen Tubulusquerschnittsflächen und Spermatogonienzahlen keine signifikanten Unterschiede fanden, ergeben sich zwei Schlußfolgerungen:

- a.) Eine Aussage über die absolute Veränderung der Querschnitte und Spermatogonienzahlen ist mit dem vorhandenen Material nicht möglich.
- b.) Wenn eine Schädigung durch Naht oder Kleber vorliegt, erfaßt sie den ganzen Hoden.

Die signifikant stärkere Schädigung der genähten Hoden innerhalb der ersten postoperativen Woche entspricht dem Verlauf der entzündlichen Reaktion und der stärkeren Traumatisierung des Hodens durch die Naht. Nach vier Wochen ist der durch den Klebstoff hervorgerufene Schaden jedoch signifikant größer als der beim genähten Hoden. Dieses Ergebnis läßt für die Schädigung durch den Acrylklebstoff zwei Möglichkeiten zu:

- 1.) Sie entwickelt sich von Beginn an kontinuierlich, ist schwächer als bei den genähten Hoden und bleibt länger bestehen.
- 2.) Sie tritt erst nach 2 - 4 Wochen in Erscheinung.

Als mögliche Schädigungsmechanismen der Acrylate wurden beschrieben:

- a.) Bei der Polymerisation entstehende Wärme (15, 20, 29, 43, 45, 53, 92, 97, 136, 153, 199).

Von Heiss (66) wird die bei der Polymerisation von Methyl-2-Cyanoacrylat freierwerdende Wärme mit $10,15 \pm 0,2$ Kcal/mol angegeben. Woodward et al (199) führten in vivo Temperaturmessungen am Mesenterium der Ratte durch. Nach Applikation von 0,01 ml monomerem Methyl-2-Cyanoacrylat kam es über ca. 30 Sekunden zu einem Temperaturanstieg von max. 4°C , höhere Homologe (Hexyl- und Decyl-Monomere) führten zu einer Temperaturzunahme von 2°C über 90 und mehr Sekunden Dauer. Trotz des relativ geringen Temperaturanstieges wurde die Möglichkeit thermischer Schäden nicht ausgeschlossen.

b.) Chemische Veränderungen durch:

- Restmonomere im Gewebe (1, 15, 20, 40, 43, 44, 45, 53, 136).

Als toxisches Agens werden das Cyano- (1) und das Alkyl - Radikal (43) angeschuldigt. Für eine toxische Wirkung von Restmonomeren sprechen die Experimente von Häring und Büchner (53), die nach Applikation des flüssigen Monomers eine erheblich ausgeprägtere Gewebsreaktion zeigten als nach Implantation des Polymers. Hierbei ist allerdings auch die bei der Polymerisation entstehende Wärme mit zu berücksichtigen.

- Toxische Abbauprodukte des Klebers (Formaldehyd, Cyanoacetat) (47, 66, 92, 148, 153, 199).

- Kresylphosphat (45)

das als Verunreinigung in den von der Industrie angebotenen hochgereinigten Klebstoffen jedoch kaum noch vorkommt.

Die mit zunehmender Länge der Kohlenwasserstoffketten größere Anzahl der toxisch wirkenden Cyano-Gruppen in einer gegebenen Klebstoffmenge und der wesentlich langsamere Abbau der höheren Homologe, der eine niedrigere Konzentration toxischer Abbauprodukte im Gewebe zur Folge hat, erklären die hohe akute Toxizität des Methyl-2-Cyanoacrylats. Nach Gottlob et al (47) ist es jedoch nicht auszuschließen, daß nach sehr langen Beobachtungszeiten die schnell resorbierten Gewebekleber besser abschneiden als die langsam resorbierten, da diese über lange Zeit geringere Mengen schädigender Depolymerisationsprodukte abgeben.

c.) Mechanische Irritation durch den Klebstoff (173).

Stärker aufgesplitterte Klebstoffpartikel rufen eine intensivere entzündliche Gewebsreaktion hervor als solche mit einer homogenen Oberfläche.

d.) Immunologische Reaktionen durch Sensibilisierung des Organismus (20).

Die bei den beschriebenen Versuchen zunächst geringere Traumatisierung des Hodens im Vergleich zur Naht und das Liegenbleiben der Klebstoffdepots im Gewebe zu einem Zeitpunkt, zu dem der Faden praktisch abgebaut ist, sprechen für den oben unter l.) beschriebenen Verlauf und den unter a.) b.) und c.) dargestellten Pathomechanismus. Möglicherweise muß eine immunologische Reaktion auf den Acrylatkleber angenommen werden unter der Vorstellung, daß die Schädigung des Hodens erst nach 2 bis 4 Wochen histomorphologisch in Erscheinung tritt.

Weißbach et al (191) fanden 28 Tage nach intravaginaler Applikation von Butyl-2-Cyanoacrylat bei der Ratte in geklebten Hoden im Mittelwert deutlich kleinere

Tubulusquerschnittsflächen als bei unbehandelten Kontrollhoden. Allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Die Anzahl der pachytänen Primärspermatozyten, die bei der Ratte, nicht jedoch bei anderen Versuchstieren als die sensibelsten Zellen der Spermiogenese gelten (142), unterschieden sich bei den geklebten und ungeklebten Hoden nicht.

4. Zytotoxizität und bakteriologische Eigenschaften der Cyanoacrylate

Die Versuche zur Zytotoxizität beweisen eine signifikante Abnahme der lebenden Zellen aller drei benutzten Stämme mit Zunahme der applizierten Klebstoffdosis, die durch Restmonomere und Wärmeentwicklung verursacht sein dürfte. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß der Zelluntergang sekundär durch eine chemische Veränderung des Nährmediums hervorgerufen wird.

Ähnliche Experimente von Heiss (66) an Kulturen von Hela-Zellen und embryonalen Rinderhautzellen ergaben eine starke Toxizität von Methyl-2-Cyanoacrylat und den hohen Alkyl-Homologen, während Butyl-2-Cyanoacrylat keinen signifikanten Zelluntergang bewirkte. Andere Versuche mit Hela-Zellen und L-Zell-Mausfibroblasten zeigten durch Butyl-Monomer eine geringere Schädigung als durch Methyl-Monomer (141),

Zunächst wurden die Cyanoacrylatklebstoffe für "selbststerilisierend" oder "autosteril" gehalten (45, 179). Eingehende bakteriologische Untersuchungen schränkten diese Annahme jedoch ein: Pilze, Sporen und Clostridium tetani wurden durch sie nicht angegriffen (24, 55, 66). Gesichert ist jedoch eine bakterizide, zumindest aber bakteriostatische Wirkung der Klebstoffe auf eine Reihe von Keimen. Die keimtötende Po-

tenz des Methyl-2-Cyanoacrylats auf eine Bacterium-Proteus-Kultur entsprach der von 20 bis 30% einer Hemmsubstanz vom Chloramphenicolcharakter (69). Ebenso reagierten Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Klebsiella, Enterokokken und Pneumokokken sensibel auf den Zusatz von Acrylklebern (2, 66, 171). Butyl-2-Cyanoacrylat wirkte auf drei von dreizehn Testkeimen (E. coli, Bact. proteus, Pseudomonas aeruginosa) bakterio-
statisch, auf die übrigen zehn, - u. a. Candida albicans -, bakterizid (163). Lehman et al (94) konnten nachweisen, daß die Polymerisate von Methyl-, Äthyl- und Iso-butyl-Cyanoacrylat die gleichen bakteriologischen Wirkungen haben wie ihre Monomere. Schließlich sprachen auch in vivo-Versuche an mit definierten Keimzahlen von Staphylococcus aureus kontaminierten Hautwunden im Vergleich zwischen Naht und Methyl-2-Cyanoacrylat klinisch für eine protektive Wirkung des Klebers gegen eine Wundinfektion, die allerdings durch kulturelle Anzüchtung nicht sicher bestätigt wurde (81).

Die geschilderten bakteriologischen Eigenschaften der Cyanoacrylatkleber sind in diesem Zusammenhang deshalb von Interesse, weil ihnen ähnliche Wirkungsmechanismen zugrunde liegen dürften, wie bei ihrer histotoxischen Wirkung.

5. Kanzerogenität der Cyanoacrylate

Von großem Interesse ist die Frage der Kanzerogenität der Cyanoacrylatklebstoffe. Heiss (66) injizierte Ratten 0,01 bis 0,5 ml flüssigen, festen und pulverisierten Butyl-2-Cyanoacrylates s.c., i.m. und i.p. und konnte auch nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren keine Tumorentwicklung feststellen. Nach Kort (88) sind die Acryl-

kleber ebenfalls nicht kanzerogen.

Page (140) sah jedoch 19 Monate nach Applikation von Methyl-2-Cyanoacrylat bei 12 % seiner Versuchstiere (Ratten) Sarkome und bei Yashon (200) findet sich ein Hinweis auf die Entwicklung entdifferenzierter Fibrosarkome bereits 1 Jahr nach s.c.-Injektion von Methyl-2-Cyanoacrylat, ebenfalls bei der Ratte. Aaby et al (1) schließlich fanden 20 Wochen nach Applikation des gleichen Klebstoffs am Myokard in Narbengewebe eingeschlossen eine kartilaginäre Metaplasie.

Einige Autoren (21, 63, 71, 184) sind der Meinung, daß der Frage der eventuellen Kanzerogenität aus zwei Gründen keine Bedeutung mehr zukommt:

- 1.) Bei den beobachteten Sarkomen handelt es sich um unspezifische Fremdkörpersarkome, deren Entstehung weitgehend mit der äußeren physikalischen Gestalt des Implantats, kaum jedoch mit seinen chemischen Eigenschaften zusammenhängt. Perforierte Folien oder schwammartige, insbesondere fadenförmige Gebilde führen wesentlich seltener zu solchen Tumoren als solide, impermeable Körper. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung dieser Sarkome soll der chronische Sauerstoffmangel des dem impermeablen Implantat aufliegenden Gewebes sein (121).

Übertragen auf den Menschen müßten nach Contzen (21) 8 bis 12 impermeable Fremdkörperscheiben von je 20 bis 30 cm Durchmesser subkutan implantiert werden, um von den gleichen Bedingungen wie bei Tierversuchen auszugehen.

- 2.) Die Verweildauer der Polymerisate im Gewebe ist zu kurz, da sie innerhalb weniger Wochen resorbiert werden. Dem widersprechen die Ergebnisse von Häring und Büchner (53) und Lehman et al (92), die noch nach 14 Monaten makroskopisch Acrylatreste im Gewebe nachwiesen. Außerdem genügt bei einigen Karzinogenen, z.B. bei Nitrosaminen, ein einmaliger Kontakt, um nach längerer Latenz die Ausbildung maligner Tumoren zu induzieren (193).

Grundsätzlich sind in dieser Hinsicht alle Stoffe mit einer aktiven Alkylgruppe suspekt (43), so daß zusammenfassend eine kanzerogene Wirkung der Cyanoacrylatklebstoffe zwar unwahrscheinlich, aber noch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen ist.

IV. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG:

Die vorliegenden Versuche zur Zyto- und Histo-
toxizität des Butyl-2-Cyanoacrylats bei der Orchido-
pexie im Vergleich zur herkömmlichen Nahtfixierung
des Hodens lassen folgende Schlußfolgerungen zu:

- 1.) Butyl-2-Cyanoacrylat ist ausge-
sprochen zytotoxisch.
- 2.) Ein Vorteil der Orchidopexie mit dem Ge-
webekleber gegenüber der Nahtpexie läßt
sich nicht nachweisen, wenn auch durch Verwen-
dung minimaler Klebstoffmengen das Ausmaß
der entzündlichen Reaktionen und Schädigung
des Hodengewebes (unter Ausschluß einer
immunologisch bedingten Veränderung) vermin-
dert werden kann. Nach wie vor hat die Fest-
stellung von Heiss (45, 63) Gültigkeit,
daß die heute angewandten Monomere zwar nicht
ausgesprochen gewebstoxisch, aber auch nicht
gerade gewebsfreundlich sind, so daß hinsicht-
lich der Gewebsverträglichkeit noch manche
Wünsche offen bleiben. Matsumoto (108)
forderte wegen der langen Verweildauer des
Klebstoffs im Gewebe, Butyl-2-Cyanoacrylat
nur in lebensbedrohlichen Notfällen auch in-
nerhalb des Körpers zu verwenden.
- 3.) Da urologischerseits die Orchidopexie hin-
sichtlich späterer Fertilitätserwartungen
bereits bis zum 2. Lebensjahr durchgeführt
sein sollte, erscheint die Forderung nach
sicherem Ausschluß einer Kanzerogenität im
Kindesalter wegen der langen Einwirkzeiten
berechtigt, obwohl eine kanzerogene Wirkung
bisher nicht beobachtet wurde.

- 4.) Es bieten sich andere Methoden der Orchidopexie an, die den Hoden selbst nicht tangieren, zumal auch Wirtschaftlichkeitserwägungen (hohe Kosten der nur einmal verwendbaren Klebstoffampullen) gegen die Verwendung des Butyl-2-Cyanoacrylats sprechen.

V. ABBILDUNGEN UND TABELLEN:

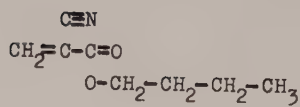
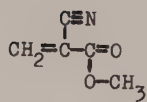
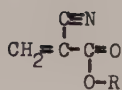


Abb. 1: Formeln der Alkyl-Cyanoacrylate und des Methyl- und Butyl-2-Cyanoacrylates.

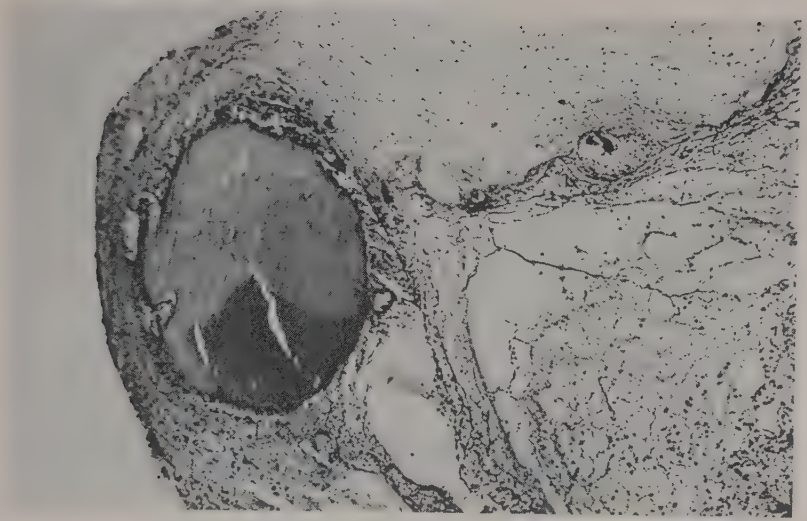


Abb. 2: Akute, unspezifische Entzündungsreaktion im Bereich
der Naht, 4 Tage postoperativ
Vergrößerung 100-fach

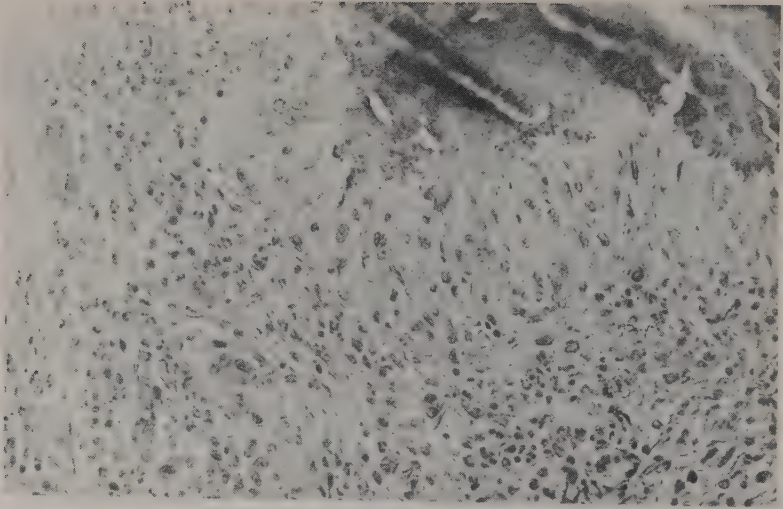


Abb. 3: 2 Wochen postoperativ: Beginn der Organisation des entzündlichen Exsudats und Auflockerung des Fadens
Vergrößerung 400-fach

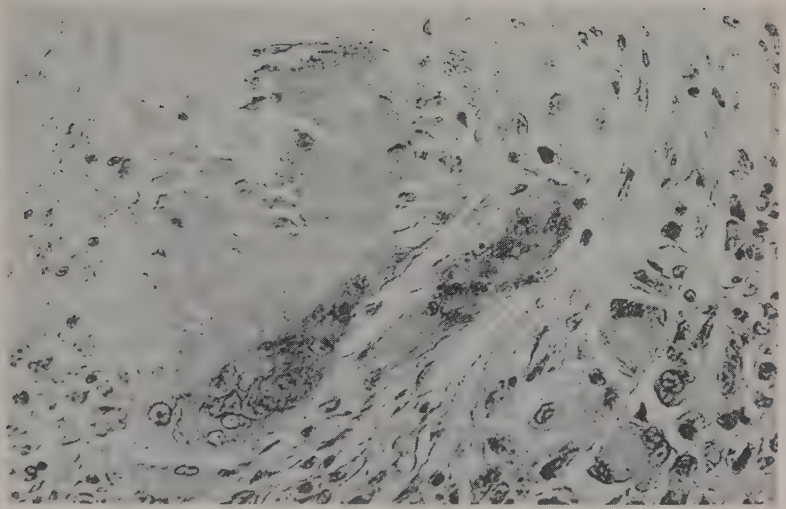


Abb. 4: 2 Monate postoperativ: Fadenrest mit Fremdkörper-
riesenzelle
Vergrößerung 400-fach

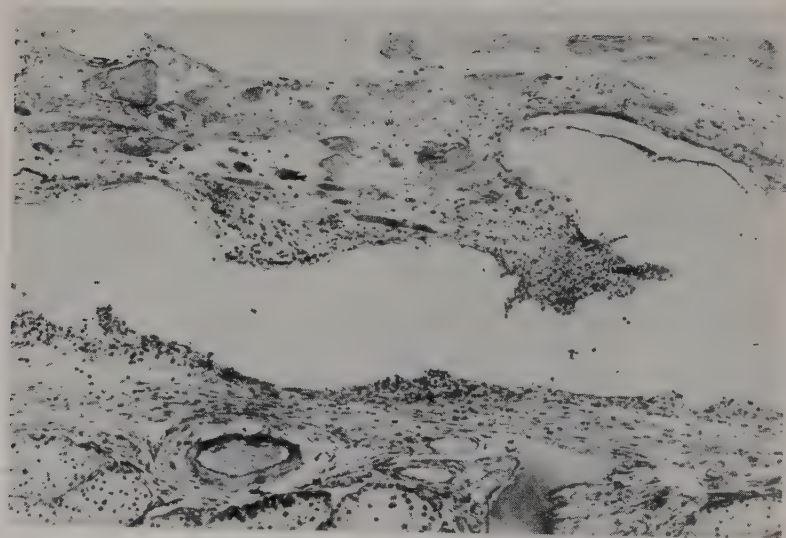


Abb. 5: Akute, unspezifische Entzündung 4 Tage nach Klebung.
Durch Auslösung des Klebstoffs entstandene Lakune
Vergrößerung 100-fach

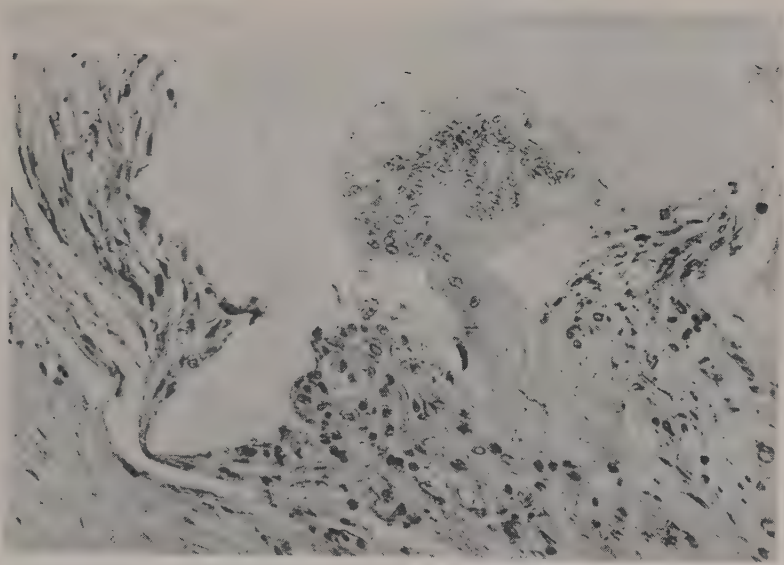


Abb. 6: Fremdkörperriesenzelle 4 Wochen nach Klebung. Durch Auslösung des Klebstoffs entstandene Lakune
Vergrößerung 400-fach

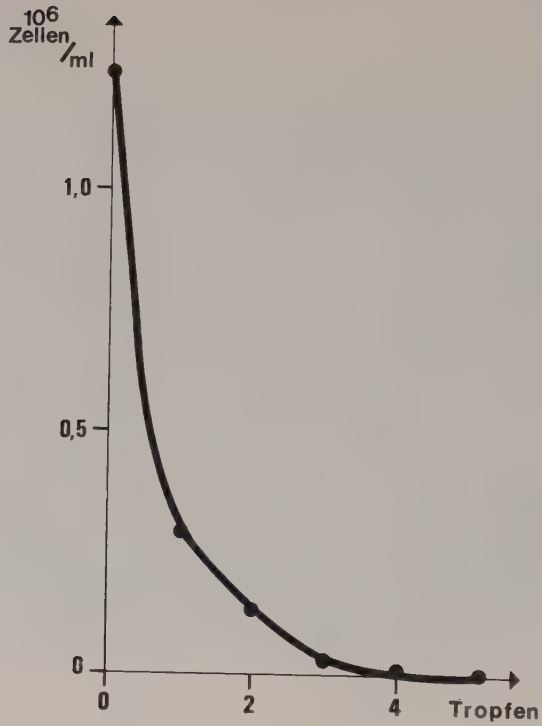


Abb. 7: Überlebende Zellen/ml 24 Stunden nach Applikation von Histoacryl[®] auf Kulturen von Mastocytozellen P 815 (Ausgangswert $0,5 \times 10^6$ Zellen/ml)

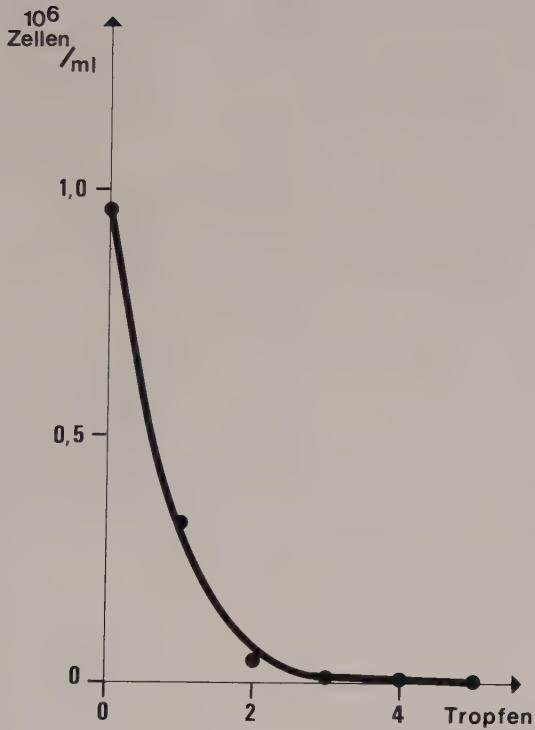


Abb. 8: Überlebende Zellen/ml 24 Stunden nach Applikation von Histoacryl[®] auf Kulturen von Sarkomzellen EL 4 (Ausgangswert 1×10^6 Zellen/ml)

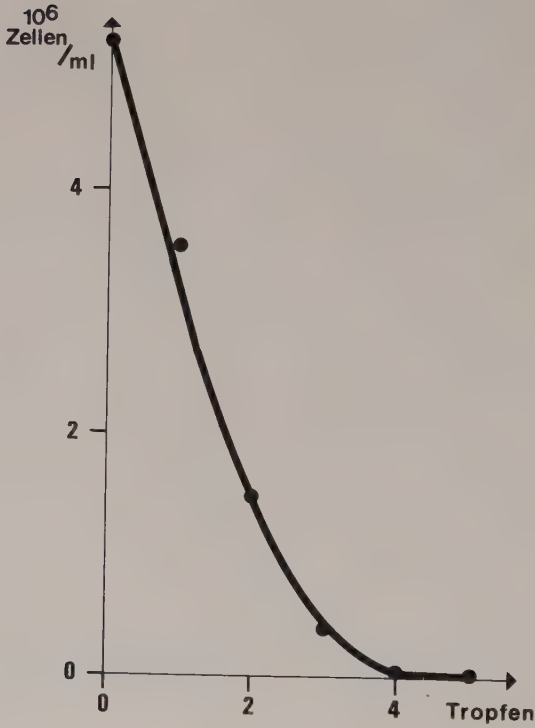


Abb. 9: Überlebende Zellen/ml 24 Stunden nach Applikation von Histoacryl[®] auf Kulturen von ASW-Mauslymphocyten (Ausgangswert 10×10^6 Zellen/ml)

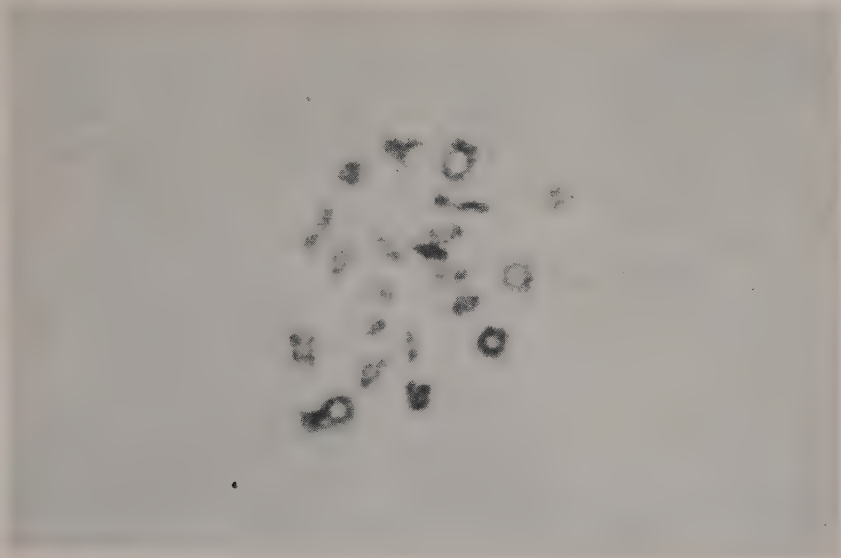


Abb. 10: Rattendiakinese, Vergrößerung 1000-fach mit Ölimmersion

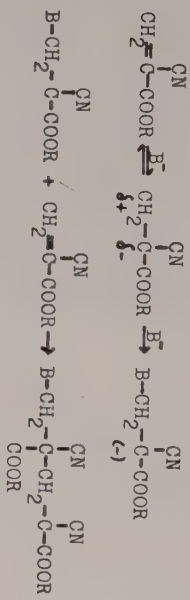


Abb. 11: Polymerisation des Butyl-2-Cyanoacrylats. R steht für die Butyl-Gruppe, B für die die Reaktion einleitende Base. Durch schrittweise Anlagerung monomerer Moleküle entsteht die Polymerkette.

	A		B		C		D		E		F	
	N	H	N	H	N	H	N	H	N	H	N	H
Fibrin	+++	+++	+++	+++	∅	∅ - ++	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Makro- phagen	+	++	++	++	++	+++	++	+	++	∅	∅ - ++	∅
Granulo- zyten	+++	+++	+++	+++	++ - +++	++	++	(+) - ++	++ - +++	(+) - +++	+	(+) - ++
Lympho- zyten	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+	∅	∅ - ++	∅
Riesen- zellen	∅	∅	∅	∅	∅ - +++	(+) - +++	+	+++	+	+	∅	+++
Narbe	∅	∅	∅	∅	∅ - ++	∅	+	+	++	+	+++	+++

Tabelle 1 : Semi-quantitative Darstellung des Auftretens von Entzündungszellen und Narbengewebe
nach Naht- und Klebeorchidopexie

Gruppe	A	B	C	D	E	F
geklebt	noxiennah	12127,22 μ^2	8555,74 μ^2	10318,55 μ^2	8006,54 μ^2	12481,71 μ^2
						18607,28 μ^2
	noxiennern	11265,20 μ^2	8148,36 μ^2	10130,94 μ^2	7795,92 μ^2	12477,28 μ^2
						18701,78 μ^2
genäht	noxiennah	10798,44 μ^2	8295,72 μ^2	9633,81 μ^2	8736,56 μ^2	14117,86 μ^2
						17605,47 μ^2
	noxiennern	11689,90 μ^2	8870,85 μ^2	9778,72 μ^2	8779,32 μ^2	13840,73 μ^2
						18284,71 μ^2

Tabelle 2: Durchschnittliche Tubulusquerschnittsflächen der geklebten und genähten Hoden, noxiennah und noxiennern, nach 2 (A) und 4 (B) Tagen, 1 (C), 2 (D), 4 (E) und 8 (F) Wochen

Gruppe	A	B	C	D	E	F
geklebt	noxennah	19,17	15,49	27,16	22,98	26,69
						27,29
	noxenfern	17,24	14,78	26,66	21,89	25,16
						27,23
genäht	noxennah	16,47	10,27	23,49	23,19	28,05
						25,94
	noxenfern	18,13	11,42	23,25	22,94	27,92
						25,84

Tabelle 3: Durchschnittliche Spermatogonienzahlen der geklebten und genähten Hoden, noxennah und noxenfern, nach 2 (A) und 4 (B) Tagen, 1 (C), 2 (D), 4 (E) und 8 (F) Wochen

Gruppe	A	B	C	D	E	F
Querschnitts- fläche, geklebt	11696,21 μ^2	8352,05 μ^2	10224,56 μ^2	7901,23 μ^2	12479,50 μ^2	18654,67 μ^2
Querschnitts- fläche genäht	11244,17 μ^2	8583,29 μ^2	9706,26 μ^2	8757,94 μ^2	13979,29 μ^2	17945,06 μ^2

Tabelle 4: Durchschnittliche Tubulusquerschnittsflächen der geklebten und genähten Hoden nach 2 (A) und 4 (B) Tagen, 1 (C), 2 (D), 4 (E) und 8 (F) Wochen.

Gruppe	A	B	C	D	E	F
Spermatogonien- zahl, geklebt	18,21	15,14	26,91	22,43	25,93	27,26
Spermatogonien- zahl, genäht	17,30	10,84	23,37	23,06	27,99	25,89

Tabelle 5: Durchschnittliche Spermatogonienzahlen der geklebten und genähten Hoden nach 2 (A) und 4 (B) Tagen, 1 (C), 2 (D), 4 (E) und 8 (F) Wochen

Gruppe	Tubulusquerschnittsfläche	Spermatogonienzahl
A	Naht < Kleber $\alpha=0,05$	Naht < Kleber $\alpha=0,05$
B	Keine Signifikanz	Naht < Kleber $\alpha=0,01$
C	Naht < Kleber $\alpha=0,05$	Naht < Kleber $\alpha=0,01$
D	Kleber < Naht $\alpha=0,01$	Naht < Kleber $\alpha=0,01$
E	Kleber < Naht $\alpha=0,01$	Kleber < Naht $\alpha=0,05$
F	Keine Signifikanz	Naht < Kleber $\alpha=0,05$

Tabelle 6: Verhältnisse der Tubulusquerschnittsflächen und Spermatogonienzahlen der geklebten und genähten Hoden nach dem Scheffé-Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit α .

Zelltyp	Kontrolle	1 Tropfen	2 Tropfen	3 Tropfen	4 Tropfen	5 Tropfen
P 815	$1,24 \times 10^6$	$0,29 \times 10^6$	$0,13 \times 10^6$	$0,02 \times 10^6$	0	0
EL 4	$0,96 \times 10^6$	$0,32 \times 10^6$	$0,04 \times 10^6$	0	0	0
ASW-Maus- lymphocyten	$5,24 \times 10^6$	$3,54 \times 10^6$	$1,46 \times 10^6$	$0,38 \times 10^6$	0	0

Tabelle 7: Überlebende Zellen/ml 24 Stunden nach Applikation von Histoacryl auf Kulturen von Mastocytozellen P 815 (Ausgangswert $0,5 \times 10^6$ Zellen/ml), Sarkomzellen EL 4 (Ausgangswert 1×10^6 Zellen/ml) und ASW-Mauslymphocyten (Ausgangswert 10×10^6 Zellen/ml).

VI. Literaturverzeichnis

1. Aaby, G. V.,
West, R. L.,
Jahnke, E. J. Myocardial response to the application
of tissue adhesives. Comparison of
methyl-2-cyanoacrylate and butyl-cyano-
acrylate
Ann.Surg. 165 (1967) 425-431
2. Awe, W. C.,
Roberts, W.,
Braunwald, N. S. Rapidly polymerizing adhesive as a
hemostatic agent: study of tissue res-
ponse and bacteriological properties
Surgery 54 (1963) 322-328
3. Baroudy, A. C. Bilateral testicular seminoma in intra-
abdominal testes
Urology 7 (1976) 85-87
4. Basler, A.,
Herbold, B. Mutagenese und Umwelteinflüsse
Hippokrates 47 (1976) 123-141
5. Batata, M. A.,
Whitmore, W. F.,
Hilaris, B. S.,
Tokita, N.,
Grabstald, H. Cancer of the undescended or maldescended
testis
Am. J. Roentgenol. 126 (1976) 302-312
6. Bay, V.,
Mathaes, P.,
Schirren, C. Morphologische Befunde bei Hodenhochstand
Chirurg 39 (1968) 331-333
7. Beck, H. Kunststoffklebung mit Cyanoacrylaten an
Sehnen- und Knochengewebe
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966)
563-568
8. Berendes, J.,
Miehlke, A. Repair of the recurrent laryngeal nerve
and phonation
Int. Surg. 49 (1968) 319-329

9. Berger, A.,
Millesi, H. Experimentelle Untersuchungen zur Frage
des Wundverschlusses durch Kleben
Chir. Plast. Reconstr. 6 (1969) 95-103
10. Bettag, W.,
Kersting, G. Neurochirurgische Indikationen zur Anwen-
dung homologer lyophilisierter Dura und
feingewebliche Untersuchungen über die
Transplantateinheilung bei gleichzeitiger
Verwendung von Histoacryl
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 79-98
11. Bevan, A. D. Operation for undescended testicle and
congenital inguinal hernia
JAMA 33 (1899) 773-777
12. Bramble, F.J.,
Eccles, S.,
Houghton, A. L.,
Shea, A. O.,
Jacob, H. S. Reproduction and endocrine function after
surgical treatment of bilateral crypt-
orchism
Lancet 2 (1974) 311-314
13. Brandesky, G.,
Regele, H. Histologische Untersuchungen bei Leisten-
hoden
Monatsschr. Kinderheilkd. 121 (1973) 611-
613
14. Braren, F. Vergleichende Untersuchungen am spontan
deszendierten Hoden bei einseitigem
Kryptorchismus
Endokrinologie 38 (1959) 29-45
15. Cameron, J. L.,
Woodward, S. C.,
Herrmann, J. B. Pancreatic wounds sealed with plastic
adhesive
Arch. Surg. 89 (1964) 546-553
16. Campbell, H. E. Incidence of malignant growth of undescende
testicle
J. Urol. 81 (1969) 663-668

17. Charny, C. W.,
Conston, A. S.,
Meranze, D. R. Development of the testis: A histologic
study from birth to maturity with some notes
on abnormal variations
Fertil. Steril. 3 (1952) 461-479

18. Chiari, R.,
Planz, K. Spermatologische Spätergebnisse nach ein-
seitiger Orchidopexie
Verh. Anat. Ges. 68 (1974) 169-174

19. Chiari, R.,
Zinnbauer, B. Belastbarkeit geklebter Blasenwunden im
Tierexperiment
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 23 (1971) 339-
342

20. Contzen, H. Begründete Anwendungsmöglichkeiten für
klebende Autopolymerisate
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966)
560-563

21. Contzen, H. Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung
durch klebende Autopolymerisate
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 7-10

22. Coover, H. W.,
Joyner, F. B.,
Shearer, N. H.,
Wicker, T. H. Chemistry and performance of cyanoacrylate
adhesives
J. Soc. Plast. Eng. 15 (1959) 413-417

23. Dammann, F. Nahtloser Wundverschluß mit einem Kunst-
stoffkleber
Med. Welt 17 (1966) 652-654

24. Dammann, F. Gewebekleber in der Unfallchirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 75-78

25. Decker, H. Die Acrylatpexie bei der Tympanoplastik
HNO 19 (1971) 239-241

26. Doepfmer, R.,
Nienaber, W. Die einseitige Hodendystopie (Kryptorchismus)
Münch. Med. Wochenschr. 46 (1964) 2096-2101

27. Domaschk, W.,
Lhotsky, B. Über die Problematik der subperiostalen
 Implantation im Kieferbereich
 Dtsch. Zahnärztl. Z. 26 (1971) 961-973
28. Dowd, J. B. Surgery of testicular tumors
 Surg. Clin. North Am. 42 (1962) 779-786
29. Dutton, J.,
Yates, P. O. An experimental study of the effects of
 a plastic adhesive, methyl-2-cyanoacrylate
 monomer (M2 C-1) in various tissues
 J. Neurosurg. 24 (1966) 876-882
30. Dwoskin, J. Y. Orchidopexie durch Bildung einer Sub-
 dartos-Tasche
 Akt. Urol. 8 (1977) 147-149
31. Egry, G.,
Somogyvari, K. Die Anwendung von Gewebsklebstoffen bei
 Magen-Darmoperationen
 Chirurg 42 (1971) 22-27
32. Evans, E. P.,
Breckon, G.,
Ford, C. E. An air-drying method for meiotic prepa-
 rations from mammalian testes
 Cytogenetics 3 (1964) 289-294
33. Faul, P.,
Heiss, W.,
Struppler, A.,
Brendel, W. Ersatz der chirurgischen Nerven-
 naht durch
 Klebstoff
 Zentralbl. Neurochir. 26 (1965) 97-105
34. Fiedler, U.,
Kelämi, A.,
Korb, G. Tierexperimentelle Untersuchungen zum
 Verschluss von Nierenparenchymwunden mit
 Akrylklebstoff
 Z. Urol. 67 (1974) 385-390
35. Fischer, D.,
Wulff, H. D. Kryptorchismus und Hodentumoren im Erwach-
 senenalter
 Z. Urol. 68 (1975) 373-374
36. Flesch, R. Varizen - Operative Behandlung und Spät-
 ergebnisse
 Therapiewoche 20 (1970) 2212-2216

37. Freese, P.,
Heinrich, P.,
Hinze, M. Zur Versorgung traumatischer Leberwunden
mit Acrylklebstoff
Chirurg 36 (1965) 483-486
38. Freese, P.,
Heinrich, P.,
Hinze, M. Die Verwendung von Klebstoffen in der
organerhaltenden Nierenchirurgie (Tier-
experimentelle Studie)
Chirurg 37 (1966) 56-61
39. Freund, J.,
Reim, M. Histologische Befunde bei geklebten Horn-
hautwunden im Tierexperiment
Bericht über die 70. Zusammenkunft der
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft
in Heidelberg 1969
Bergmann Verlag, München (1970) 320-324
40. Friederich, H.C. Gewebeklebstoffe in der Dermatologie
Hautarzt 20 (1969) 460-466
41. Friederich, H.C. Die Deckung erworbener ulceröser Lücken
bei Menschen durch Heterotransplantate
tierischen Ursprungs
Arch. Klin. Exp. Derm. 237 (1970) 254-
259
42. Gerlach, H. Die Verwendung von lyophilisierter Dura
und Histoacrylatgewebekleber bei der Re-
konstruktion der hinteren Gehörgangswand
HNO 19 (1971) 202-203
43. Gibel, W.,
Gummel, H. Über die gegenwärtigen Möglichkeiten einer
Anwendung von Gewebeklebstoffen in der
Chirurgie
Dtsch. Ges. Wesen 23 (1968) 577-580
44. Gibel, W.,
Wildner, G.,
Marx, G.,
Matthes, Th. Vergleichende experimentelle Untersuchun-
gen über die Verwendung von Cyanoakrylat-
Gewebeklebern in der Thoraxchirurgie
Zentralbl. Chir. 93 (1968) 550-556

45. Giebel, M. Nahtloser Wundverschluß
Aus: Wundheilung und Wundnaht. Urban &
Schwarzenberg, München, (1967) 100-106
46. Gilbert, J. B., Incidence and nature of tumors in ectopic
Hamilton, J. B. testes
Surg. Gynecol. Obstet. 71 (1940) 731-743
47. Gottlob, M., Untersuchungen zur Histotoxizität mehrerer
Reimitzer, P., Homologe von Zyanoakrylat-Gewebeklebern
Funovic, J. Zentralbl. Chir. 99 (1974) 225-227
48. Goubeaud, G., Hals-Nieren-Transplantation unter Anwen-
Platt, M., dung einer Gefäßklebetechnik
Schütterle, G. Klin. Wochenschr. 48 (1970) 880-881
49. Griffiths, J. The structural changes in the testicle
of the dog when it is replaced within the
abdominal cavity
J. Anat. (London) 27 (1893) 483-500
50. Hadziselimovic, F., Elektronenmikroskopische Untersuchungen
Seguchi, H. beim Kryptorchismus
Z. Kinderchir. 12 (1973) 376-381
51. Häring, R. Klebstoff als Nahtersatz in der Chirurgie
Fortschr. Med. 86 (1968) 179-182
52. Häring, R. Gewebekleber in der Thorax- und Bauch-
chirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 29-38
53. Häring, R., Experimentelle Untersuchungen über die
Büchner, U. Resorption von Gewebeklebern
Z. Exp. Chir. 6 (1973) 108-114

54. Häring, R., Die Verwendung von Acrylatklebstoffen bei
John, St., Operationen am Pankreas
de Pena Perez, R., Med. Welt 22 (1971) 840-844
Stallkamp, B.,
Tung, L. C.,
Waldschmitt, J.
55. Häring, R., Die Verklebung von Hautwunden nach Ver-
Mechsner, K., letzungen
Vaubel, E. Med. Klin. 64 (1969) 1240-1244
56. Häring, R., Tierexperimentelle Untersuchungen zur
v. Stuckrad, H., Durchführung enteraler Anastomosen mit
Lamprecht, Ch., Klebstoff
Grohme, S., Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966)
Dressler, S. 572-577
57. Handa, H. The neurosurgical treatment of intra-
cranial vascular malformations, particular-
ly with the use of plastics and polaro-
graphic measurements
Clin. Neurosurg. 9 (1963) 223-244
58. Hansen, T. S. Fertility in operatively treated and
untreated cryptorchism
Proc. R. Soc. Med. 42 (1949) 645-651
59. Healey, J. E., Experiences with plastic adhesive in the
Gallager, H. S., nonsuture repair of body tissues
Moore, E. B., Am. J. Surg. 109 (1965) 416-423
Clark, R. L.,
Sheena, K. S.,
McBride, C. M.
60. Hecker, W. Ch., Frühbehandlung des Maldescensus testis.
Hienz, H., Eine Konsequenz neuer bioptischer Unter-
Mengel, W. suchungen
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 1325-
1329

61. Hedinger, Ch. Über den Zeitpunkt frühest erkennbarer Hodenveränderungen beim Kryptorchismus des Kleinkindes
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 55 (1971) 172-175
62. Heine, W., Lokale Behandlung von Mundschleimhaut- und Gingivablutungen bei der Haemophilie A mit dem Wundkleber Akutol
Stolpe, H. J. Kinderärztl. Prax. 35 (1967) 403-404
63. Heiss, W.H. Gewebeklebstoffe. Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 11-28
64. Heiss, W.H. Anwendung von lyophilisierter Dura zum Verschuß von Darmfisteln
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 167-170
65. Heiss, W. H. Zur Anwendung von Gewebeklebstoff in der Kinderchirurgie
Z. Kinderchir. 7 (1969) 333-339
66. Heiss, W. H. The use of synthetic polymeric materials as suture substitutes and their place in pediatric surgery
Aus: Progress in Pediatric Surgery Vol. 1 Edited by P. P. Rickham. Urban & Schwarzenberg, München, (1970) 99-150
67. Heiss, W. H. Plastische Chirurgie im Kindesalter
Therapiewoche 20 (1970) 540-547
68. Heiss, W. H., Nahtlose Testhautverpflanzung mit einem neuartigen Gewebeklebstoff
Faul, P., Z. Immunitätsforsch. 129 (1965) 288-295
Pichlmaier, H.
69. Heiss, W. H., Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff
Guthy, E., Arch. Klin. Chir. 308 (1964) 793-798
Becker, H.M.

70. Heiss, W. H., Experimentelle Untersuchungen zur nahtlosen
Sanguinettl, F., Bronchusstumpfversorgung
Meßmer, K. Thoräxchirurgie 12 (1964) 202-207
71. Hienz, H. A., Morphologische Befunde bei nahtlosem Wund-
Kort, J. verschluß
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 50 (1966) 362-
368
72. Hillis, R. S., The undescended testis
Keeton, J. E. J. Miss. State Med. Assoc. 17 (1976) 151-
154
73. Hösli, P. O. Zur Problematik der Behandlung des Krypt-
orchismus
Akt. Urol. 2 (1971) 107-120
74. Hösli, P. O. Zum Kryptorchismus: Welches ist der opti-
male Zeitpunkt der Behandlung ?
Schweiz. Med. Wochenschr. 101 (1971)
1090-1096
75. Hoferichter, J., Der Effekt von Acrylatklebern bei Pankre-
Hoferichter, S. asverletzungen
Bruns Beitr. Klin. Chir. 216 (1968) 170-
176
76. Hofmann, A. Beitrag zur Anwendung von lyophilisierter
Dura und Gewebekleber bei thoraxchirur-
gischen Eingriffen
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 171-179
77. Hoo, S. S., An air-drying method for preparing meta-
Bowles, C. A. phase chromosomes from the spermatogenical
cells of rats and mice
Mutat. Res. 13 (1971) 85-88

78. Ihasz, M.,
Füsy, J.,
Karika, G.,
Schumann, Z. Dünndarmanastomose mit dem Klebstoff
Histoakryl
Z. Exp. Chir. 3 (1970) 388-392
79. Ihasz, M.,
Réfi, M.,
Börzsönyi, M.,
Jakab, T. Anlegung von Ileokolostomien mit dem
Klebstoff Histoakryl
Z. Exp. Chir. 5 (1972) 210-216
80. Kaplan, G. A technique of nonsuture wound closure
with a plastic tissue adhesive
Plast. Reconstr. Surg. 37 (1966) 139-
143
81. Kaplan, G.,
Borchardt, K.A. The antibacterial properties of methyl-
2-cyanoacrylate in the nonsuture closure
of experimentally infected wounds:
Preliminary report
Plast. Reconstr. Surg. 38 (1966) 507-
511
82. Katzenstein, J. Aus: Urologische Operationslehre, Voelcker,
Wossidlo.
G. Thieme, Leipzig, (1921) 512-515
83. Kelämi, A.,
Fiedler, U.,
Walden, M. Klebstoffnephropexie
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 24 (1973) 400-
401
84. Klesewetter, W.B.,
Kalayoglu, M.,
Sachs, B. The effect of abnormal position, scrotal
repositioning, and human gonadotropic
hormone on the developing puppy testis
J. Pediatr. Surg. 8 (1973) 739-746
85. Klippel, K. F.,
Walz, P. H.,
Paulini, K. Die doppelte transseptale Orchidopexie
Z. Kinderchir. 21 (1977) 274-278

86. Köllermann, N.M.,
Sigel, A. Kryptorchismus
Aus: Lehrbuch der Kinderurologie, A. Sigel
Thieme, Stuttgart, (1971) 349-358
87. Koos, W., Erfahrungen in der Transplantation homo-
loger, lyophilisierter Dura in der Kinder-
neurochirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 39-47
88. Kort, J. Aus: Klebstoffe in der Chirurgie
Schattauer, Stuttgart, (1971)
89. Kothe, W.,
Patzelt, K.,
Anke, H.,
Theel, L. Hautklebungen an der Ratte
Zentralbl. Chir. 93 (1968) 197-204
90. Kozak, J. A.,
Flanagan, M. J.,
McDonald, J.H. Combined suture and methyl-2-cyanoacrylate
monomer for reanastomosis of the ureter
Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg. 59
(1967) 149-156
91. Kutschera, E. Gewebekleber in der Chirurgie des vorderen
Augenabschnittes
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 156 (1970)
248-251
92. Lehman, R. A. W.,
Hayes, G. J.,
Leonard, F. Toxicity of alkyl-2-cyanoacrylates. Peri-
pheral nerve
Arch. Surg. 93 (1966) 441-446
93. Lehman, R. A. W.,
Hayes, G. J.,
Martins, A. N. The use of adhesive and lyophilized dura
in the treatment of cerebrospinal rhinor-
rhea
J. Neurosurg. 26 (1967) 92-95
94. Lehman, R. A. W.,
West, R. L.,
Leonard, F. Toxicity of alkyl-2-cyanoacrylates
Arch. Surg. 93 (1966) 447-450

95. Lichtenauer, F.,
Nahrstedt, J. Eigene Erfahrungen mit lyophilisierter
Dura und dem Gewebekleber Histoacryl in
der Lungenchirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 269-274
96. Lick, R. F.,
Brückner, W.,
Beck, O. Histomorphologische Untersuchungen zur
Heilung von geklebten Wunden im Tierex-
periment. I. Die frühen Phasen der Wund-
heilung
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 315 (1966)
163-172
97. Lick, R. F.,
Brückner, W.,
Beck, O. Histomorphologische Untersuchungen zur
Heilung von geklebten Wunden im Tierex-
periment. II. Spätergebnisse
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 315 (1966)
173-185
98. Lick, R. F.,
Brückner, W.,
Dietrich, K. F. Zum nahtlosen Wundverschluß durch Kleben
Med. Klin. 62 (1967) 321-324
99. Lindenau, K.-F.,
Hackensellner, H. A.,
Oldag, D. Tierexperimentelle Überprüfung des neuen
Gewebeklebers Fimomed KCL
Deutsch. Gesundh. 28 (1973) 218-220
100. Linn, B. S.,
Cecil, F.,
Conly, P.,
Canaday, W. R.,
Wohott, M. W. Intestinal anastomosis by invagination
and gluing
Am. J. Surg. 111 (1966) 197-199
101. Loew, F.,
Herrmann, H. D.,
Palleske, H. Experimentelle und klinische Erfahrungen
mit lyophilisierter Dura und Histocoll
T 100 B in der Neurochirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 41 (1967) 49-59
102. Ludvik, W. Improvement of surgical procedures in
lymphography by using a tissue adhesive
Lymphology 3 (1970) 61-62

103. Luhr, H.-G. Lyophilisierte Dura zum Defektersatz des
Orbitabodens nach Trauma und Tumorresektion
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 233-238
104. Machtens, E., Die Verwendung eines Gewebeklebers beim
Wannemacher, M.F. operativen Verschluß der Gaumenspalte
Stoma 22 (1969) 140-144
105. Madersbacher, H., Zur Fertilität beim einseitigen Kryptor-
Kövesdi, S., chismus
Frick, J. Urologe (A) 11 (1972) 210-212
106. Mancini, R. E., Cryptorchid and scrotal human testis.
Rosemberg, E., I. Cytological, cytochemical, and quantita-
Cullen, M., tive studies
Lavieri, J. C., J. Clin. Endocrinol. Metab. 25 (1965)
Villar, O., 927-942
Bergada, E.,
Andrada, J. A.
107. Maté, F., Bedeutung des Gewebeklebmaterials in der
Szentgáli, F., Keloidchirurgie
Galambos, J. Z. Haut.Geschlechtskr. 46 (1971) 185-188
108. Matsumoto, T. Vienna international symposium - tissue
adhesives in surgery
Arch. Surg. 96 (1968) 226-230
109. Matsumoto, T., Higher homologous cyanoacrylate tissue
Hardaway, R.M., adhesives in surgery of internal organs
Heisterkamp, C.A., Arch. Surg. 94 (1967) 861-864
Pani, K. C.,
Leonard, F.
110. Matsumoto, T., Disposable aerosol tissue adhesive spray
Hardaway, R. M., Arch. Surg. 95 (1967) 685-688
Pani, K. C.,
Margetis, P. M.

111. Matsumoto, T., A method of arterial anastomosis using
Pani, K.C., cyanoacrylate tissue adhesives
Hardaway, R. M., Arch. Surg. 94 (1967) 388-391
Jennings, P. B.,
Teschner, P. E.,
Leonard, F.
112. Matsumoto, T., Closure of gastrointestinal perforations
Pani, K. C., with cyanoacrylate tissue adhesive
Hardaway, R. M., Arch. Surg. 94 (1974) 184-186
Leonard, F.
113. Matsumoto, T., Cyanoacrylate tissue adhesive in surgery
Pani, K. C., in anticoagulated subjects
Hardaway, R. M., Arch. Surg. 94 (1967) 187-189
Leonard, F.,
Heisterkamp, C. A.
114. Matsumoto, T., Higher homologous cyanoacrylate tissue
Pani, K. C., adhesives in injured kidney
Hardaway, R. M., Arch. Surg. 94 (1967) 392-395
Leonard, F.,
Jennings, P. B.,
Heisterkamp, C. A.
115. Mengel, W., Die neue Auffassung zur Behandlung des
Hecker, W. Ch., Kryptorchismus
Hienz, H.A., Pädiat. Prax. 11 (1972) 349-350
116. Mengel, W., Licht- und elektronenmikroskopische
Moritz, P., Studien am retinierten Hoden
Z. Kinderchir. 15 (1974) 102-105
117. Meredith, R., A simple method for preparing meiotic
chromosomes from mammalian testis
Chromosoma (Berlin) 26 (1969) 254-258
118. Middleton, G.W., Two rare cases of ectopic testis
Beamon, C.R., J. Urol. 115 (1976) 455-458
Gillenwater, J. Y.

119. Miehke, A. Probleme bei der Naht der feinsten peripheren Nerven im Bereich der Oto-Laryngologie
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 71-73
120. Miehke, A. Probleme der Rekonstruktion des N. recurrens nach dessen Verletzung bei der Strumektomie
Chir. Plast. Reconstr. 6 (1969) 143-147
121. Mienes, K. Polymere und polymerisierbare Stoffe in der Medizin
Kunststoffe 60 (1970) 796-804
122. Möller, E. Wundkleber bei der Laparoskopie
Med. Klin. 61 (1966) 1435-1436
123. Möller, E., Kopp, H. Wundkleber in der Inneren Medizin
Münch. Med. Wochenschr. 110 (1968) 346-348
124. Moore, C. R., Quick, W. J. The scrotum as a temperature regulator for the testes
Am. J. Physiol. 68 (1924) 70-79
125. Mostofi, F. K., Price Jr., E. B. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 8
Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C., (1973)
126. Mutschelknauss, J. Aphtenbehandlung mit Gewebekleber
Schweiz. Monatsschr. Zahnheilkd. 80 (1970) 163-172
127. Mutschelknauss, J. Butyl-Cyanoacrylate in der Zahnheilkunde
Zahnärztl. Prax. 11 (1970) 127-128
128. Myers, M. B., Cherry, G. Effect of methyl cyanoacrylate on the hepatic capsule
Am. J. Surg. 113 (1967) 642-645

129. Nahrstedt, J. Lyophilisierte Dura und der Gewebekleber
Histoacryl in der Lungenchirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969) 127-134
130. Nassif, A. C. An adhesive for repair of tissue
J. Surg. Res. 5 (1965) 108-115
131. Nelson, W. O. Interpretation of testicular biopsies
JAMA 151 (1953) 449-454
132. Nemes, A. Gewebevereinigung mit Klebstoffen in der
Traumatologie
Acta Chir. Acad. Sci. Hung. 10 (1969)
73-83
133. Neumann, O. G. Weitere Informationen über Histoacryl-
Marbageian-Plomben zum Liquorfistelver-
schluß
HNO 21 (1973) 317-318
134. Neumann, O. G., Das Verhalten von Histoacryl-Marbageian-
Pirsig, W. Plomben nach Verschluß von Liquorfisteln
beim Menschen
HNO 21 (1973) 15-18
135. Niermann, H. Die Hodenretention aus der Sicht des An-
drologen
Endokrinologischer Arbeitskreis, Münster,
(1972)
136. Nockemann, P.F. Klebstoffe
Aus: Die chirurgische Naht, Thieme, Stutt-
gart (1975) 61-64
137. Noszczyk, W., Behandlung von Magenwunden bei Ratten mit
Kurnatowski, W., α -Zyanoakrylat-Klebstoffen
Kalcak, M., Z.Exp. Chir. 4 (1971) 313-317
Kulicki, M.,
Szretter-Szmid, M.

138. Osterwald, L., Die Anwendung von Gewebeklebern in der
Schnieder, E.-A. Mikrochirurgie des Ohres
HNO 18 (1970) 115-116
139. Ota, K., Experimental and clinical use of adhesive
Shyunichi, M., on parenchymatous organs
Mizuno, K., Arch. Surg. 96 (1968) 231-236
Inou, T.
140. Page, R. C. Contamination and recovery of bacterial
spores from methyl-2-cyanoacrylate mono-
mer
Arch. Surg. 94 (1967) 162
141. Pani, K. C., The degradation of n-butyl alpha cyano-
Gladieux, G., acrylate tissue adhesive. II.
Brandes, G., Surgery 63 (1968) 481-489
Kulkarni, R. K.,
Leonard, F.
142. Parvinen, M. Observations on freshly isolated and
accurately identified spermatogenic cells
of the rat. Early effects of heat and
short-time experimental cryptorchidism
Virchows Arch. (Zellpathol.) 13 (1973)
38-47
143. Pecherstorfer, M., Klebverfahren zum Blasenverschluß bei
Wiltchke, H., der suprapubischen Prostatektomie
Zinnbauer, B. Wien. Klin. Wochenschr. 82 (1970) 357-
358
144. Pecherstorfer, M., Belastbarkeit geklebter Blasenwunden im
Wiltchke, H., klinischen Bereich
Zinnbauer, B., Verh. Dtsch. Ges. Urol. 23 (1971) 342-344

154. Renggli, H. Cyanoacrylate in der Zahnheilkunde
Schweiz. Monatsschr. Zahnheilkd. 79 (1969)
981-990
155. Richter, S., Tierexperimentelle Untersuchungen über
David, E. die Anwendung von Gewebeklebern bei Augen-
operationen
Z. Exp. Chir. 6 (1973) 103-107
156. Richter, W., Die Fertilität nach HCG-Behandlung des
Pröschold, M., Malescensus Testis
Butenandt, O., Klin. Wochenschr. 54 (1976) 467-473
Knorr, D.
157. Rieger, R., Die Chromosomenmutationen
Michaelis, A. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, (1967)
158. Robinson J. N., Some observations on the cryptorchid
Engle, E. T. testis
J. Urol. (Baltimore) 71 (1954) 726-734
159. Röhrborn, G. Possibilities of routine in vivo muta-
genicity testing in mammals
Arch. Toxikol. 28 (1971) 120-128
160. Sawyers, L., Sealing cut lung surfaces with plastic
Vasko, J. adhesive
J. Thorac Cardiovasc. Surg. 46 (1963)
526-530
161. Scheffé, H. The analysis of variance
Wiley, New York, (1959)
162. Schirren, C., Ergebnisse der Hodenhochstandstherapie
Steen, O. Arch. Klin. Exp. Derm. 227 (1966) 726-
736

163. Schmeissner, H.,
Weber, H.-J. Bakteriologische Untersuchungen über
Histoacryl als direktes Pulpaüberkappungs-
mittel
Dtsch. Zahnärztl. Z. 26 (1971) 285-289
164. Schulte, W. Wundkleber in der Mundhöhle
Dtsch. Zahnärztl. Z. 23 (1968) 68-69
165. Shirai, M.,
Matsushita, S.,
Ichijo, S.,
Takeuchi, M. Histological changes of the scrotal testis
in unilateral cryptorchidism
Tohoku J. Exp. Med. 90 (1966) 363-373
166. Simons, E. Gewebekleber in der Urologie
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 49-56
167. Simons, E.,
Lutzeyer, W.,
Müssiggang, H. Der nahtlose Wundverschluß bei uro-chirur-
gischen Operationen im Experiment
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966)
568-572
168. Snedecor, W.,
Cochran, G. Statistical Methods
The Iowa State University Press, Ames,
Iowa, (1967)
169. Sniffen, R. C. The testis. I. The normal testis
Arch. Path. 50 (1950) 259-284
170. Sohval, A. R. Histopathology of cryptorchidism
Am. J. Med. 16 (1954) 346-362
171. Sokolowski, Fr. Anwendung der Gewebekleber bei dermato-
logischen Verbänden
Dermatol. Monatsschr. 156 (1971) 133-141
172. Spitznas, M.,
Lossagk, H.,
Vogel, M.,
Joussen, F. Intraocular histocompatibility and adhesive
strength of butyl-2-cyanoacrylate
Albrecht von Graefes Arch. Klin. Ophthal-
mol. 187 (1973) 102-110

173. Spitznas, M.,
Lossagk, H.,
Vogel, M.,
Meyer-Schwickerath, G. Retinal surgery using cyanoacrylate as a routine procedure
Albrecht von Graefes Arch. Klin. Ophtalmol. 187 (1973) 89-101
174. Städtler, F. Die normale und gestörte präpuberale Hodenentwicklung des Menschen
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, (1973)
175. Städtler, F.,
Hartmann, R. Histologische und morphometrische Untersuchungen zum präpuberalen Hodenwachstum bei normal entwickelten und zerebral geschädigten Knaben
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 104-109
176. Stone, H. H. Utilization of methyl-2-cyanoacrylate in the fixation of skin grafts
Am. J. Surg. 112 (1966) 409-410
177. Surján, L.,
Bödi, S. Die Verwendung von Gewebeklebern bei Tympanoplastiken
HNO 19 (1971) 201-202
178. Thiel, K.H.,
Rathert, P.,
Siemenssen, H. Methyl-2-Cyanoacrylat bei Eingriffen am Nierenparenchym
Chirurg 37 (1966) 54-56
179. Thiel, K.H.,
Siemenssen, H.,
Rathert, P. Alte Probleme und neue Aspekte in der Nierenchirurgie
Bruns Beitr. Klin. Chir. 213 (1966) 1-14
180. Torek, F. Orchidopexy for undescended testicle
Ann. Surg. 94 (1931) 97-110
181. Tränkmann, J.,
Roll, L. Experimentelle Prüfung von Gewebeklebern auf ihre Anwendbarkeit in der Zahnheilkunde
Dtsch. Zahnärztl. Z. 23 (1968) 570-572

182. Urry, R. L.,
Dougherty, K. A.,
Cockett, A. T. Time-dependent alterations in testicular
function after experimental cryptorchism
Surg. Forum 26 (1975) 574-576
183. Vahlensieck, W. Zur Klebemethode bei Hypospadiеoperationen
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 23 (1971) 337-
339
184. Vahlensieck, W.,
Feige, M.,
Ehring, H. Experimentelle Wundverklebung artefiziell-
er Hypospadien ohne Doppelstopnähte
und ohne Katheter-Harn-Ableitung
Z. Urol. 62 (1969) 177-186
185. Vygantas, Ch. M.,
Kanter, P. J. Experimental buckling with homologous
sclera and cyanoacrylate
Arch. Ophthalmol. 91 (1974) 126-129
186. Wehnert, J. Aspekte zur konservativen und operativen
Behandlung des Maleszensus testis
Z. Ärztl. Fortbild. 69 (1975) 1266-1269
187. Weißbach, L. Neue Aspekte der Hodendescensusstörungen
Z. Allgemeinmedizin 51 (1975) 855-860
188. Weißbach, L.,
Ibach, B. Neue Aspekte zur Bedeutung und Behandlung
von Hodendescensusstörungen
Klin. Pädiatr. 187 (1975) 289-300
189. Weißbach, L.,
Medenbach, K. Die Klebeorchidopexie: eine neue Methode
der Hodenfixierung bei Kryptorchismus
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 25 (1974) 340-
341
190. Weißbach, L.,
Müller, R. Histometrische Untersuchungen am puberalen
Hundehoden beim experimentellen uni-
lateralen Kryptorchismus
Z. Kinderchir. 16 (1975) 53-60

191. Weißbach, L.,
Müller, R.,
Ibach, B. Zur Frage einer toxischen Wirkung von
Cyanoacrylat auf das Keimepithel der
Ratte
3. Symposium für experimentelle Urologie,
Würzburg, (1976)
192. Weissberg, D.,
Goetz, R. H. Necrosis of arterial wall following ap-
plication of methyl-2-cyanoacrylate
Surg. Gynecol. Obstet. 119 (1964) 1248-
1252
193. Wessél, W.,
Vahlensieck, W. Histologische Untersuchungen über Gewebs-
reaktion und Verbleib von Histoacryl-
Wundkleber bei der Verklebung artefiziell-
er Hypospadien im Experiment
Z. Urol. 63 (1970) 377-389
194. Whitaker, R.H. Management of the undescended testis
Brit. J. Hosp. Med. 3 (1970) 25-37
195. Wigger, R. Die Formen des sogenannten Kryptorchismus
Schweiz. Med. Wochenschr. 106 (1976) 147-
150
196. Windheim, K. Anwendung von Klebstoffen in der Lungen-
chirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 39-48
197. Winterstein, O. Über den Kryptorchismus
Chirurg 24 (1953) 433-438
198. Witter, H.,
Bürger, K.,
Hübner, R.,
Wendt, F. Die Nephropexie mit dem Gewebekleber
Butylzyanoakrylat
Z. Urol. 67 (1974) 659-665

199. Woodward, S. C., Histotoxicity of cyanoacrylate tissue
Herrmann, J. B., adhesive in the rat
Cameron, J. L., Ann. Surg. 162 (1965) 113-122
Brandes, G.,
Pulaski, E. J.,
Leonard, F.
200. Yashon, D., Effects of methyl-2-cyanoacrylate adhesives
Jane, J. A., on the somatic vessels and the central
Gordon, M. C., nervous system of animals
Hubbard, J. L., J. Neurosurg. 24 (1966) 883-888
Sugar, O.

Lebenslauf

Geburt:	in Wuppertal-Elberfeld	16. 9. 1952
Eltern:	Arzt Dr. med. Heinz Wenderoth und Ursula Wenderoth geb. Moebus	
Familien- stand:	ledig	
Schule:	Grundschule in Wuppertal-Barmen	1959 - 1963
	Carl-Duisberg-Gymnasium in Wuppertal-Oberbarmen	1963 - 1971
Abitur:	Carl-Duisberg-Gymnasium in Wuppertal-Oberbarmen	Mai 1971
Wehrdienst:	Sagan-Kaserne in Wuppertal-Elberfeld	1971 - 1972
Studium:	der Medizin in Mainz	WS 72/73 - WS 77/78
	Praktisches Jahr in Koblenz	SS 78 - WS 78/79
Auslands- famulatur:	University of California, Department of Urology	Sommer 1977
Examen:	Staatsexamen der Medizin in Koblenz	Mai 1979
Approbation:		Mai 1979
Jetzige Tätigkeit:	Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung, St. Franziska-Stift, Bad Kreuznach	

Für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung während der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. K. F. Klippel zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. L. Weißbach für wertvolle Ratschläge bei der Auswertung der Histomorphometrie und für das Überlassen des manuell-optischen Bildanaly-sensystems (M.O.B. der Firma Kontron, Eching).

Frau Prof. Dr. N. Wermuth danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Für die technische Assistenz danke ich Frau G. Schneider und Frau A. Götz.

Die vorliegenden Ergebnisse der Arbeit
wurden auszugsweise bereits veröffent-
licht:

Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Klebeorchidopexie

Klippel, K. F. und Wenderoth, U

Res. Exp. Med. 172 (1978) 173-179

und vorgetragen auf dem 4. Symposium
für experimentelle Urologie Kassel vom
6. - 8. April 1978

